Synthese und Eigenschaften der Hydrazoessigsäure

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

Balz Gisin

aus Zeglingen (Baselland)

Stuttgart 1967

Druck: PAUL JLLG Photo-Offsetdruck, Stuttgart

Synthese und Eigenschaften der Hydrazoessigsäure

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

Balz Gisin

aus Zeglingen (Baselland)

Stuttgart 1967

Druck: PAUL JLLG Photo-Offsetdruck, Stuttgart

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag der
Herren Professoren Dr. M. Brenner, Dr. C. A. Grob

Basel, den 2. Mai 1967

Prof. Dr. H. Huber
Dekan

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von

Herrn Professor Dr.M.Brenner

im Institut für organische Chemie der Universität Basel ausgeführt.

Herrn Prof.Dr.M.Brenner möchte ich für seine stete Hilfe und das Interesse, das er dieser Arbeit entgegenbrachte, herzlich danken.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546022_0016

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Seite

THEORETISCHER TEIL 6

1. EINLEITUNG 7

2. DIE SYNTHESE DER HYDRAZOESSIGSÄURE (HES) 9

2.1. Syntheseversuche nach bekannten Methoden 9

2.1.1. Aus Hydrazin und Chloressigsäure 9
2.1.1.1. Der +I-Effekt der Acetatgruppe 9

2.1.2. Nach einer modifizierten Strecker-Synthese 11

2.1.3. Über das Hydrazoacetonitril 12

2.1.4. Über das N,N'-Dibenzoylhydrazin 14
2.1.4.1. Zur Frage der Iminolisierung von Diacylhydrazinen 15

2.1.5. Über das Benzalhydrazon des Hydrazinoessigesters 17

2.2. Der erfolgreiche Syntheseweg 18

3. SÄURE-BASE-EIGENSCHAFTEN DER HES 21

3.1. Die Bestimmung von pK'-Werten 21

3.1.1. Definitionen und Abhängigkeiten der verschiedenartigen Dissoziationskonstanten 21

3.1.2. Methoden zur Bestimmung des pK' aus Titrationsdaten 23

3.1.3. Prinzip und Herleitung der Methode von Schwarzenbach 25

3.1.4. Das Programm KOMBI als Modifizierung der Schwarzenbach'schen Methode 27

3.1.4.1. Umformung der Formeln 27
3.1.4.2. Was leistet das Programm ? 28
3.1.4.3. Vereinfachtes Blockdiagramm und Zeichenerklärung 29
3.1.4.4. Kopie des Programms 33
3.1.4.5. Reihenfolge der einzulesenden Karten 36

3.1.5. Diskussion der Methode 37
3.1.5.1. Anwendungsbereich 37
3.1.5.2. Korrektur der pKKQ- und pKIQ-Werte 37

3.2. Die scheinbaren Dissoziationskonstanten der HES 39

3.2.1. Zuordnung der Konstanten 39

3.2.2. pK-Vergleiche mit analogen Verbindungen 41

3.3. Die HES als Ligand 44

3.3.1. Diskussion von Überschusskurven der HES 44

3.3.2. Zur Berechnung der Komplexbildungskonstanten 46

4. CHEMISCHE REAKTIONEN DER HES 48

4.1. Reaktionen der Carboxylgruppen 48

4.1.1. Salze 48

4.1.2. Komplexsalze 49

4.1.3. Ester 51
4.1.4. Das N-Carboxy-anhydrid der HES 52

4.2. Die Reaktionen der Hydrazogruppe 54

4.2.1. Die Oxidation der Hydrazogruppe und ihre Folgereaktionen 54
4.2.1.1. Die Oxidation des Hydrazoessigesters 56
4.2.1.1.1. Zum Mechanismus der Azo/Hydrazon-Isomerie 57
4.2.1.2. Die Oxidative Zersetzung der HES 59

4.2.2. Die Acylierbarkeit der Hydrazogruppe 63

4.2.2.1. Die Acylierung des Hydrazoessigesters 63
4.2.2.2. Die Acylierung der HES 64

4.2.3. N-mono-(Aminoacyl)- und N-Acetyl-N'-Aminoacyl-Derivate der HES 65
4.2.3.1. Synthese über das Azidoacyl-Derivat 66
4.2.3.2. Synthese über das Carbobenzoxy-aminoacyl-Derivat 66
4.2.3.3. Schematische Übersicht über die Synthese von Aminoacyl-hydrazoessigsäuren 68

5. DIE VERWENDBARKEIT DER HES IN DER PEPTIDCHEMIE 69

5.1. Fortschritte und Tendenzen in der Peptidsynthese 69

5.2. Das Prinzip der Aminodiacylhydrazin-Umlagerung 7o

5.3. Die HES als Akzeptor in der Aminodiacylhydrazin-Umlagerung 71

EXPERIMENTELLER TEIL 76

1. ALLGEMEINES 77

2. SYNTHESEVORSCHRIFTEN 79

N,N-Hydrazino-diessigsäure 5* 79

Hydrazo-isobuttersäure 6* 79

Hydrazomethan-dinatriumsulfonat 9* 79

Dicyanomethyl-hexahydro-tetrazin 1o* 79

Tetracyanomethyl-hexahydro-tetrazin 11* 8o

s-Dibenzoylhydrazin 8o

Dibenzoylhydrazin-mono-Na-Salz 12* 8o

Dibenzoylhydrazin-monoessigsäure 13* 8o

Dibenzoylhydrazin-monoessigester 81

β-N-Benzoyl-hydrazinoessigester 16* 82

Hydrazinoessigester-hydrochlorid 17a* 82

p-Nitrobenzal-hydrazinoessigester 18* 83

Benzoyl-p-nitrobenzal-hydrazinoessigester 2o* 83

o-Hydroxybenzal-hydrazinoessigester 19* 83

O,N-Dibenzoyl-o-hydroxybenzal-hydrazinoessigester 21* 84

Glyoxylsäure-phenylhydrazon 22* 84

Hydrazinoessigester-glyoxylsäurehydrazon 23* 84

Hydrazinoessigester-glyoxylsäuremethylester-hydrazon 24* 85

Hydrazoessigsäure 1* 85

Glycinamid-hydrazoacetat 25* 86

Hydrazoessigsäure-kupferkomplex 27* 86

Hydrazoessigester-oxalat 28a* 87

Hydrazoessigsäure-diäthylester 28* 88

Hydrazoessigsäure-monoäthylester 22* 88

Hydrazinoessigester-glyoxylsäureäthylester-hydrazon 33* 88

Hydrazo-acethydrazid 3o* 89

N-Carboxy-anhydrid der Hydrazoessigsäure 31* 89

N,N'-Phthaloyl-dicarbäthoxymethyl-hydrazin 36* 89

Dibenzoyl-hydrazoessigsäure-diäthylester 35* 9o

Carbobenzoxy-hydrazoessigsäure 37* 9o

Azidoacetyl-hydrazoessigsäure 38* 91

N-Carbobenzoxy-N'-acetyl-hydrazoessigsäure 4o* 91

Monoacetyl-hydrazoessigsäure 41* 92

Diformyl-hydrazoessigsäure 92

Carbobenzoxy-glycyl-hydrazoessigsäure-kobaltsalz 39a* 92

N-Acetyl-N'-carbobenzoxyglycyl-hydrazoessigsäure 43* 93

N-Azidoacetyl-N'-acetyl-hydrazoessigsäure 44* 94

Glycyl-hydrazoessigsäure 45* 94

N-Acetyl-N'-glycyl-hydrazoessigsäure 46* 94

Acetylglycyl-hydrazoessigsäure 54* 95

3. VERSUCHE ZUR UMLAGERUNG 96

3.1. In wässriger Lösung 96

3.2. In Dimethyl-sulfoxyd 96

4. VERSCHIEDENES 97

4.1. Oxidation der HES mit NaOBr 97

4.2. Pharmakologische Prüfung der HES 97

Zusammenfassung 99

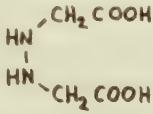
Literaturverzeichnis 100

Curriculum vitae 106

THEORETISCHER TEIL

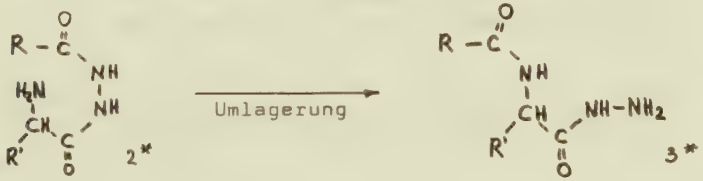
1. EINLEITUNG

Unter den unzähligen beschriebenen Hydrazinderivaten - ihr Spektrum reicht vom Arzneimittel bis zum Raketentreibstoff - fehlt die Hydrazoessigsäure 1* [1], die Verbindung der einfachen, symmetrischen Formel



1*

Neben der rein akademischen Forderung, die Existenzfähigkeit der HES[1] durch Synthese zu beweisen und damit eine Lücke im Katalog der einfachen Verbindungen zu schliessen, galt es, den Wunsch nach weiteren zur Aminodiacylhydrazin-Umlagerung tauglichen Hydrazinderivaten zu erfüllen. Dieses von M.Brenner und W.Hofer beschriebene Aufbauprinzip in der Peptidsynthese (1)[2] beruht auf der aussergewöhnlichen Reaktionsfähigkeit räumlich benachbarter Zentren : N-Acyl-N'-aminoacylhydrazine 2* lagern unter geeigneten Bedingungen quantitativ in die isomeren Acyl-aminoacyl-hydrazide 3* um.



2*

3*

Durch Aminoacylierung der Hydrazidgruppe in 3* gelangt

---

[1] Synonyme : N,N'-Hydrazinodiessigsäure, sym-Dicarboxymethyl-hydrazin, in dieser Arbeit gelegentlich HES .

[2] Die Zahlen in ( ) verweisen auf das Literaturverzeichnis S.1oo

man erneut zu einem System, das nach obigem Schema in das entsprechende Acyl-dipeptid-hydrazid umlagert.

Die Umlagerungsgeschwindigkeit kann durch Alkylierung der Hydrazingruppe erhöht werden (2) . Sie ist zudem stark milieuabhängig und erfolgt nur unter dem katalytischen Einfluss einer das Strukturelement $X\begin{matrix}=O\\-OH\end{matrix}$ 3) enthaltenden Säure (3) .

Das einfachste symmetrisch substituierte Hydrazinderivat, welches beide beschleunigenden Effekte im selben Molekül enthält, ist die Hydrazoessigsäure. In der vorliegenden Arbeit sollen daher die Synthesen und Eigenschaften der HES, sowie derjenigen ihrer Derivate beschrieben werden, welche zur umlagerungsfähigen N-Acetyl-N'-glycyl-hydrazoessigsäure führten.

Weitere potenzielle Verwendungsmöglichkeiten der Hydrazoessigsäure seien hier nur kurz erwähnt :

- als Komplexbildner in der homologen Reihe $HOOC-CH_2NH-(CH_2)_n-NH-CH_2COOH$ für n = null , vgl.(91) .
- als Glycin-Analoges in der Peptidsynthese, vgl.(5,6) .
- als Struktur-Analoges der zum Teil cytostatisch wirksamen Methylhydrazine ($R-NH-NH-CH_3$) , vgl.(101) .

---

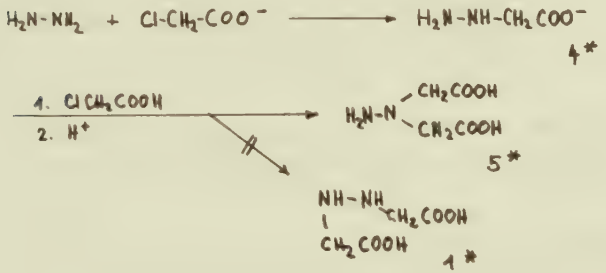
3) $X = -C\begin{matrix}=O\\-OH\end{matrix}$, $HO-S\begin{matrix}=O\\\end{matrix}$, $HO-P\begin{matrix}=O\\\end{matrix}$

2. DIE SYNTHESE DER HYDRAZOESSIGSÄURE

2.1. Syntheseversuche nach bekannten Methoden

2.1.1. Aus Hydrazin und Chloressigsäure

Es wäre verlockend gewesen, die Hydrazoessigsäure in einem Eintopfverfahren zu synthetisieren. Etwa - ähnlich wie die Aminosäuresynthese aus α-Halogenfettsäuren und Ammoniak (1o6) - direkt aus Hydrazin und Monochloressigsäure. Nun hat aber schon Th.Curtius 1911 gezeigt, dass man auf diese Weise nur Hydrazinmonoessigsäure 4* oder dann das unsymmetrische N,N-Isomere 5* unserer gesuchten Verbindung 1* erhält (1o3) .



Durch die folgende Betrachtung soll dieser Sachverhalt erklärt werden.

2.1.1.1. Der +I-Effekt der Acetatgruppe

Aus der Tabelle 1 lassen sich die pK-Verschiebungen[1)] ablesen, welche die an Brönsted-Säuren[2)] gebundene

---

1) $pK = -\log K$, K = Säuredissoziationskonstante in H_2O bei Z.T.

2) Definition s. zB. (8) .

Acetatgruppe ($-CH_2COO^-$) verursacht. Sie weisen alle auf die relative Elektronendonator-Eigenschaft dieser Gruppierung hin (+I-Effekt[3], vgl. 3.2.2.) .

Tabelle 1 : +I-Effekt der Acetatgruppe

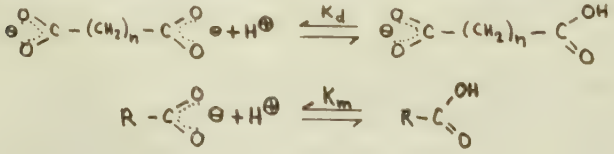
	Verbindung	Lit.	pK	K	Verhältnis der K	korr.[4]
a)	$H-NH_3^+$	(3)	9.2	$6,3\cdot10^{-10}$	3,9	3,9
	$^-OOC-CH_2-NH_3^+$	(4)	9.8	$1,6\cdot10^{-10}$		
b)	$H-CH_2COOH$	(5)	4.8	$16\cdot10^{-6}$	6,4	3,2
	$^-OOC-CH_2-CH_2COOH$	(7)	5.6	$2,5\cdot10^{-6}$		
c)	$H-COOH$	(5)	3.8	$160\cdot10^{-6}$	8o	4o
	$^-OOC-CH_2-COOH$	(5)	5.7	$2,0\cdot10^{-6}$		

Auch wenn man berücksichtigt, dass Dicarbonsäuren für die Dissoziation ihres zweiten Protons einen zu

---

3) Gruppen, die Elektronen weniger stark anziehen als das Wasserstoffatom, haben einen +I-Effekt (9) .

4) Die Assoziation des Protons an ein Dianion mit vier gleichwertigen basischen Stellen ist statistisch zweimal wahrscheinlicher als an ein Monocarboxylat .

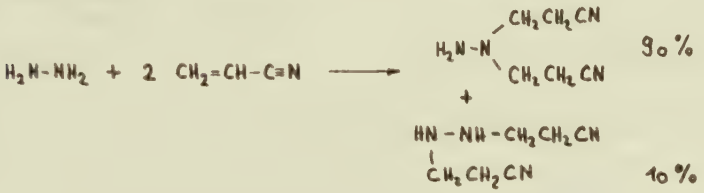


Eine Monocarbonsäure ist somit immer eine mindestens doppelt so starke Säure wie das Monoanion einer vergleichbaren Dicarbonsäure.

$$K_m \geq 2\ K_d \quad \text{oder} \quad pK_m \leq pK_d - 0.3$$

kleinen K-Wert (zu grossen pK) vortäuschen [4], ist der +I-Effekt zur Erklärung der Grösse der Konstantenverhältnisse in den Fällen b) und c) noch notwendig.

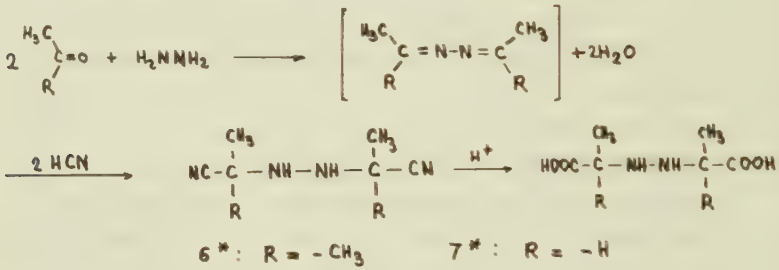
Nun ist aber erst wahrscheinlich gemacht, dass das α-N-Atom unseres Hydrazinoacetat-Ions 4* basischer ist als der β-Stickstoff. Erfreulicherweise besteht aber gerade bei den Aminen eine recht gute Parallelität zwischen basischen Eigenschaften und Nucleophilie (11), sodass wir den +I-Effekt der Acetatgruppe in 4* für die Struktur des Hauptproduktes in der Curtius'schen Synthese verantwortlich machen können. Immerhin sei noch die mit 60% eher mässige Ausbeute erwähnt, die Bildung von 1* (und höher substituierten Hydrazinen) ist also nicht ausgeschlossen. In ähnlichen Versuchen hat nämlich M.Mugno 1956 festgestellt, dass bei der Reaktion von Hydrazin mit zwei Molen Acrylonitril neben dem asymmetrisch substituierten Dicyanoäthylhydrazin als Hauptprodukt auch noch geringe Mengen des symmetrischen Isomeren entstehen (12) .



2.1.2. Nach einer modifizierten Strecker-Synthese

Einen weiteren Weg, N,N'-Dicarbonsäuren zu synthetisieren, zeigte 1896 J.Thiele. Ausgehend von der Tatsache, dass man in einer 1,2-Additionsreaktion Blausäure an Doppelbindungen anlagern kann, liess er eine Lösung von Hydrazinsulfat und KCN auf Aceton (13) , Acetaldehyd (14)

und Formaldehyd (14) einwirken [1]. Er gelangte in den beiden ersten Fällen zu Hydrazonitrilen, welche er durch Hydrolyse in Hydrazoisobuttersäure 6* und Hydrazopropionsäure 7* überführen konnte.



Wenn schon bei der Synthese von 7* gegenüber derjenigen von 6* ein merklicher Rückgang der Ausbeute festzustellen war, so gelang es im Falle von Formaldehyd überhaupt nicht mehr, ein Produkt mit den Eigenschaften eines Hydrazonitrils zu isolieren (14) . Vermutlich geht der sehr reaktive Formaldehyd weitere, nicht kontrollierbare Kondensationsreaktionen mit den vorhandenen Hydrazinverbindungen ein.

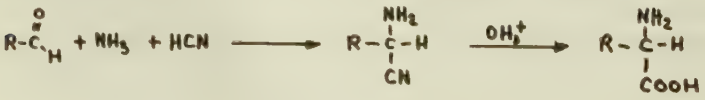
2.1.3. Über das Hydrazoacetonitril

Somit schien der Versuch, die Hydrazoessigsäure in einer einfachen einstufigen Reaktion aufzubauen, wenig erfolgversprechend.

Es drängte sich daher auf, die Reaktionen zu wiederholen, welche H.J.Backer zu einer direkten Vorstufe unserer gesuchten Verbindung, zum Hydrazoacetonitril 8*

---

[1] analog der Strecker'schen Aminosäuresynthese : (16)

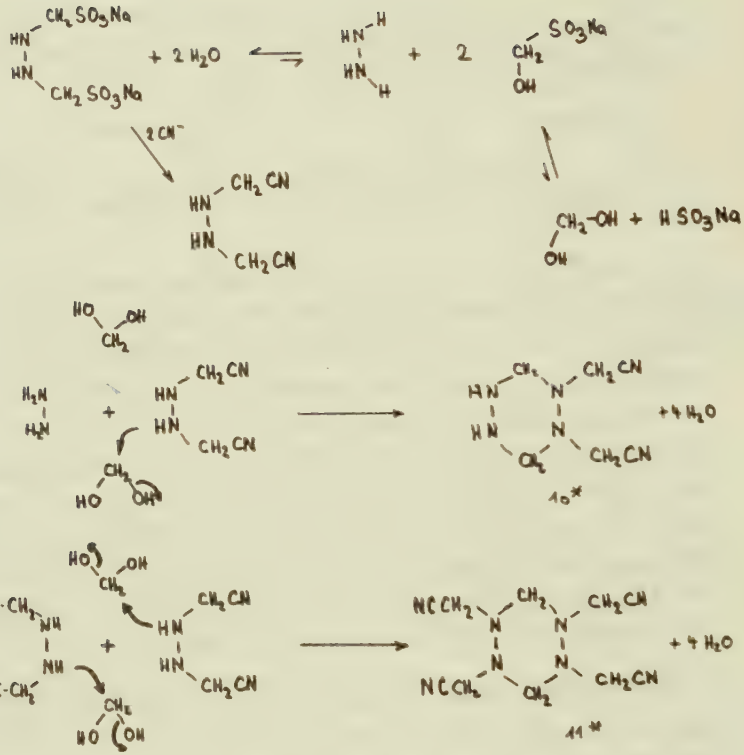


führten (15) . Er nutzte die grosse Nucleophilie des Cyanidions, um die Sulfonatgruppe der Hydrazomethandisulfosäure 9* zu substituieren (17) .

Leider liess sich sein Resultat nich reproduzieren und der Verdacht liegt nahe, dass es sich bei seiner Substanz (die er in 5%-iger Ausbeute erhielt) um ein Kondensat von höherem Molekulargewicht handelte. Dafür spricht vor allem der Schmelzpunkt, der - wenn man das Hydrazoacetonitril als ein Dimeres des bei Zimmertemperatur flüssigen Aminoacetonitrils (2o) betrachtet - mit 184° viel zu hoch erscheint. Weiter stimmt wohl der als einziges Indiz angeführte Stickstoffgehalt (5o.5%) mit dem für 8* berechneten (5o.9%) ungfähr überein, doch passt er noch besser zu 1o* oder einem Isomeren davon (5o.6%) !

Den Beweis, dass solche Kondensate unter den Versuchsbedingungen Backers entstehen, lieferte die Isolierung der beiden Heterocyclen 1o* und 11*, die im experimentellen Teil beschrieben wird. Ihre Bildung aus den Edukten lässt sich folgendermassen erklären :

In der wässrigen Lösung kann man eine geringe Dissoziation der Hydrazomethansulfosäure in ihre Bestandteile annehmen, in Hydrazin und Formaldehyd-bisulfit-Addukt. Letzteres ist seinerseits dissoziiert (18) und liefert in Form von Formaldehydhydrat die Methylengruppen des Hexahydrotetrazin-Ringes.



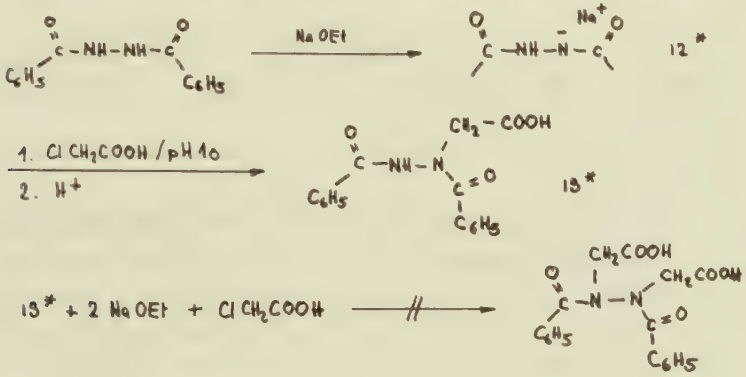
Die Vermutung, es liessen sich mit diesem Gemisch von Nucleophilen und Electrophilen keine gezielten Synthesen ausführen, deckt sich mit dem experimentellen Befund. Die Ausbeuten an lo* und ll* betragen nur wenige Prozent , die Zahl der Nebenprodukte ist gross.

2.1.4. Über das N,N'-Dibenzoylhydrazin

Die bisher beschriebenen fremden und eigenen Versuche zur Synthese der Hydrazoessigsäure scheiterten alle an demselben Hindernis : An der übermässigen Nucleophilie der Hydrazinogruppe.

Könnte man nicht die zu reaktiven Stickstoffatome durch Acylieren schützen, nach dem in der Peptidchemie bewährten Muster ? Nach dem Einführen der Carboxymethylgruppen liessen sich dann die Acyle wieder abspalten, denn sie unterscheiden sich im Allgemeinen von den Alkylgruppen durch die Hydrolysierbarkeit der N-C-Bindung.

Als Ausgangsmaterial wurde das leicht zugängliche Dibenzoylhydrazin (19) gewählt, welches als Mononatriumsalz mit Chloressigsäure oder Chloressigester reagiert :

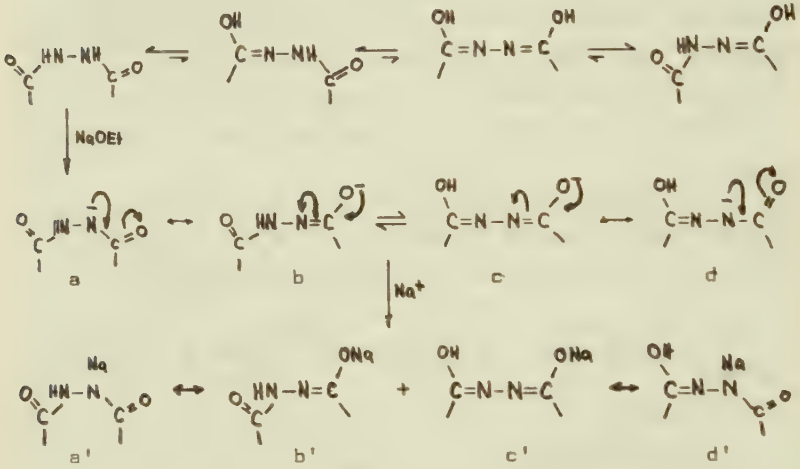


Aber auch unter energischen Bedingungen (siedendes Toluol, Bombenrohr) gelang es nicht, den zweiten Carboxymethylrest in das Molekül einzuführen. Der Grund dafür mag in der geringen Nucleophilie des mesomeren Anions 14* zu suchen sein, dessen Existenz aufgrund der folgenden Überlegungen postuliert werden muss.

2.1.4.1. Zur Frage der Iminolisierung von Diacylhydrazinen

A.Benrath, der sich mit den Metallsalzen des Dibenzoylhydrazins befasste, schloss aus der Tatsache, dass zum Beispiel das Na-Salz je nach den Bedingungen der Kristallisation eine blassgelbe bis orangegelbe Farbe hat,

auf eine teilweise Iminolisierung der Amidgruppen (21) .[1)]



Prinzipiell kann das kristallisierte Salz aus wechselnden Anteilen an a' ↔ b' und c' ↔ d' bestehen; denn die Tautomeren a ↔ b und c ↔ d dürften sich in ihrer Fällbarkeit - wenn auch nur wenig - unterscheiden, sodass Veränderungen in den Kristallisationsbedingungen die Zusammensetzung des Kristallisats beeinflussen. Die mesomere Grenzform c' enthält als einzige ein dem Benzalazin verwandtes durchkonjugiertes System. Falls also das Isomere c' ↔ d' überwiegt, wird das Produkt eine tiefere Farbe haben als beim Vorherrschen von a' ↔ b' .

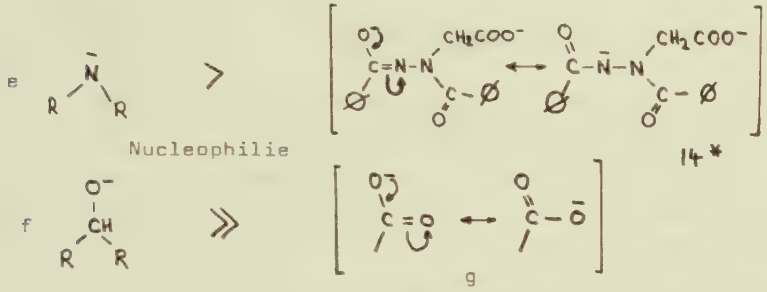
Im Falle des Anions 14* werden die Verhältnisse insofern einfacher, als die Iminolisierung der nicht ionisierten Amidgruppe (∝-N) durch den Carboxymethylrest blockiert ist. Was bleibt, ist ein mesomeres Anion, dessen Nucleophilie geringer sein muss als diejenige

---

1) vgl. auch (32,33,34)

des disubstituierten Amin-Anions (e) .

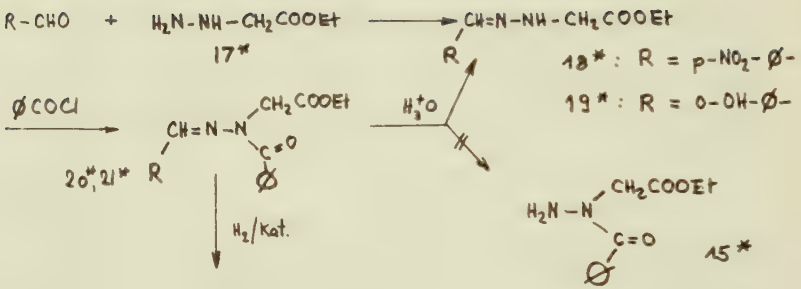
Eine Analogie finden wir zB. im Paar sek. Alkoholat f (eines der stärksten Nucleophile) - Carboxylat g (22) .



Hätte sich die β-Benzoylgruppe in 13* selektiv abspalten lassen, wären diese Hindernisse aus dem Weg geräumt gewesen. Aber weder so, noch durch Benzoylieren von Hydrazinoessigester ist der α-N-Benzoyl-hydrazoessigester 15* zugänglich. Im letzteren Fall entsteht nur das β-N-Isomere 16* .

2.1.5. Über das Benzalhydrazon des Hydrazinoessigesters

Nun blieb noch die Möglichkeit , als erstes den β-Stickstoff des Hydrazinoessigesters 17* durch Hydrazonbildung zu schützen, dann die Benzoylgruppe in α einzuführen und anschliessend die Hydrazonbindung wieder zu spalten [1)]. Mit den beiden untersuchten Aldehydkomponenten (p-NO_2-Benzaldehyd, Salicylaldehyd) gelang diese Reaktionsfolge nicht : Gegen saure Hydrolyse erwies sich die Benzoylgruppe empfindlicher als das Hydrazon; bei Hydrogenolyse entstehen mehrere Bruchstükke, deren Identität nicht näher aufgeklärt wurde. Vermutlich wurde auch die N-N-Bindung gespalten.



Immerhin bewiesen die Versuche, dass sich Hydrazone des Hydrazinoessigesters leicht in guter Ausbeute darstellen lassen [2]. Und - um es gleich vorwegzunehmen - die Hydrazonbildung blieb denn auch die Schlüsselreaktion zur erfolgreichen HES-Synthese.

2.2. Der erfolgreiche Syntheseweg

Die Hydrazino-monoessigsäure ($H_2N-NH-CH_2COOH$) synthetisierte erstmals W.Traube vor über 7o Jahren aus Iso-nitramino-essigsäure [3]. Später wurden bessere Verfahren entwickelt (26,27,28,29) . Ich wählte dasjenige von A.Darapsky (26) , weil es die besten Ausbeuten lieferte und das Ausgangsmaterial (Diazoessigester) heute leicht zugänglich ist.

Der Hydrazoessigester wird verseift und in alkalischer Lösung mit Natriumamalgam reduziert. Dabei bleibt die Reduktion bei der Hydrazinstufe stehen. In Form

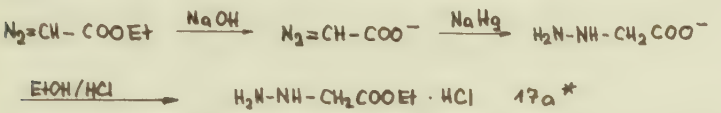
---

1) vgl. zB. (3o)

2) Dies ist nicht unbedingt selbstverständlich, gelingt es doch zB. nach dem üblichen Verfahren nicht, das Benzalhydrazon der N,N-Hydrazinodiessigsäure herzustellen ! (23)

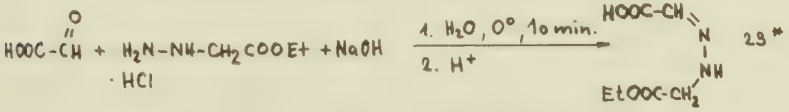
3) $HO-NH-CH_2COOH + HNO_2 \longrightarrow HO-\overset{NO}{\overset{|}{N}}-CH_2COOH + H_2O$
Hydroxylamino-essigsre — Isonitramino-essigsäure

ihres leicht kristallisierenden Äthylester-hydrochlorids 17a* kann die Hydrazinoessigsäure gut aufbewahrt werden.

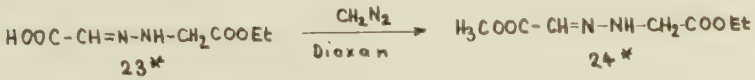


Auch Glyoxylsäure, die zweite Komponente,ist eine heute käufliche Verbindung. Von ihr war bekannt, dass die Aldehydgruppe normale Aldehydreaktionen eingeht, die Hydrazone jedoch gelegentlich zur Zersetzung neigen. Das analysenreine Phenylhydrazon 22* wird schon nach einigen Tagen braun, die Verbindung 23* verwandelt sich innert weniger Wochen in ein schwarzes Harz.

Lässt man das Hydrazinoessigester-hydrochlorid in neutraler wässriger Lösung mit Glyoxylsäure reagieren, so kann die Hydrazonbildung durch Titrieren der freiwerdenden Salzsäure leicht verfolgt werden. Sie erfolgt praktisch momentan und quantitativ.

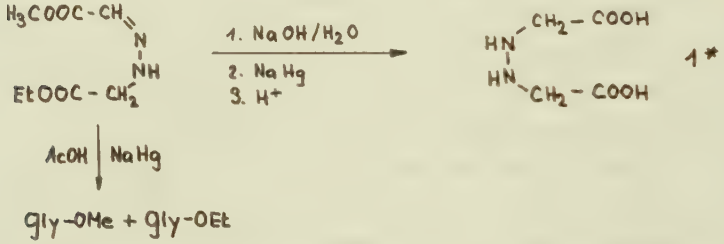


Durch Verestern der Säure mit Diazomethan gelangt man zum ebenfalls kristallinen und viel stabileren Glyoxylsäuremethylester-hydrazon des Hydrazinoessigesters 24* .



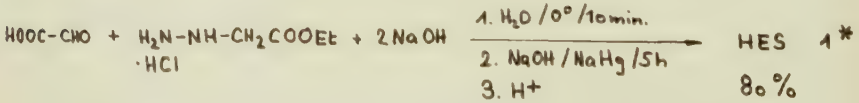
Auch die Hydrazon-C=N-Doppelbindung kann- wie die

Diazogruppe - alkalisch mit Natriumamalgam hydriert werden, unter gleichzeitiger Verseifung der beiden Estergruppen. In essigsaurer Lösung wird auch die N-N-Bindung gespalten, sodass nebeneinander der Äthyl- und der Methyl-ester des Glycins entstehen.



Die nach den üblichen Methoden (IR, Elementaranalysen) bestimmte Struktur der beiden Zwischenprodukte 23* und 24* beweist, dass die Synthese in der gewünschten Richtung verlief.

Mit wesentlich geringerem Aufwand gelangt man ebenfalls zur Hydrazoessigsäure, wenn man direkt das Reaktionsgemisch der NaHg-Reduktion unterzieht, welches die Verbindung 23* enthält.



3. SÄURE-BASE-EIGENSCHAFTEN DER HES

3.1. Die Bestimmung von pK'-werten

Vergleicht man in der Literatur die von verschiedenen Autoren für die selbe Substanz publizierten pK-Werte, so fallen die relativ grossen Differenzen auf. Diese sind darauf zurückzuführen, dass je nach der verwendeten Methode die 'Konstanten' noch eine oder mehrere Variablen enthalten.

3.1.1. Definitionen und Abhängigkeiten der verschiedenartigen Dissoziationskonstanten

Die wahre oder thermodynamische Dissoziationskonstante K von Brönsted-Säuren ist eine nur von der Temperatur abhängige Stoffkonstante. Sie ist definiert durch

$$K = aH \cdot \frac{aA}{aAH} \qquad (1)$$

wobei aH, aA, aAH die Aktivitäten der betreffenden im Gleichgewicht (2) auftretenden Partikel bedeuten.

$$AH \rightleftharpoons^{K} A^- + H^+ \qquad (2)$$

Ihre Bestimmung kann nur durch Extrapolation erfolgen, bedeutet sie doch nichts anderes als die Dissoziationskonstante einer Substanz in unendlich verdünnter Lösung.

Alle anderen gebräuchlichen Konstanten beinhalten Konzessionen an die Praxis. So trifft man gelegentlich eine 'Hybrid' - Konstante K*, in deren Definitionsgleichung die Aktivität des H^+-Ions (genau bekannt), aber

die Konzentrationen (AH, A) der anderen Partikel, deren Aktivitäten meist nur abschätzbar wären, eingehen.

$$K^* = aH \cdot \frac{A}{AH} = gH \cdot H \cdot \frac{A}{AH} \qquad (3)$$

(gH = Aktivitätskoeffizient der H^+-Ionen,
H = Konzentration der H^+-Ionen)

Sie ist nach (4) über die Aktivitätskoeffizienten der Säure (gHA) und der korrespondierenden Base (gA) mit K verknüpft.

$$K^* = K \frac{gHA}{gA} \qquad (4)$$

Die stöchiometrische Konstante K^s beschreibt die Beziehung zwischen den Konzentrationen aller beteiligten Partikel :

$$K^s = H \frac{A}{AH} \qquad (5)$$

Und schliesslich die meistverwendete und für den Chemiker praktischste Konstante : Die stöchiometrische Titrationskonstante oder scheinbare Dissoziationskonstante K' macht die gleiche Aussage wie K*, wird aber in der folgenden Form definiert :

$$K' = 10^{-pH} \cdot \frac{A}{c-A} \qquad (6)$$

(c = analytische Konz. der Säure
pH = - log aH)

Sie enthält die Aktivität aH, weil diese an mit Glaselektroden arbeitenden Messgeräten in Form des pH abge-

lesen wird.

Im Verlaufe einer Titration ändert sich sowohl die die Aktivitäten aller Partikel beeinflussende Ionenstärke des Mediums (76), als auch die analytische Konzentration c (77) . Beide Effekte können entweder rechnerisch korrigiert, oder durch ungefähres Konstanthalten standardisiert werden : Im Falle der Ionenstärke, indem für jeden Messpunkt eine separate Lösung hergestellt wird (78) oder indem man der Titrationslösung ein Neutralsalz zusetzt (10 - 100 M NaCl pro M titrierte Säure) . Die analytische Konzentration kann exakt berechnet oder durch Vorlegen eines gegenüber jenem der zugesetzten Flüssigkeit sehr grossen Volumens praktisch konstant gehalten werden .

3.1.2. Methoden zur Bestimmung des pK' aus Titrationsdaten

pK'-Werte um 7 kann man mit guter Genauigkeit direkt aus der Titrationskurve im 'Halbtitrationspunkt' $P_{\frac{1}{2}}$ (s. Fig. **1**)ablesen, da hier der logarithmische Subtrahend in Gleichung (7) wegfällt (H und OH sind gleich und heben sich auf, der übrigbleibende Bruch ist 1, weil $B \cong AH \cong A \cong c/2$) .

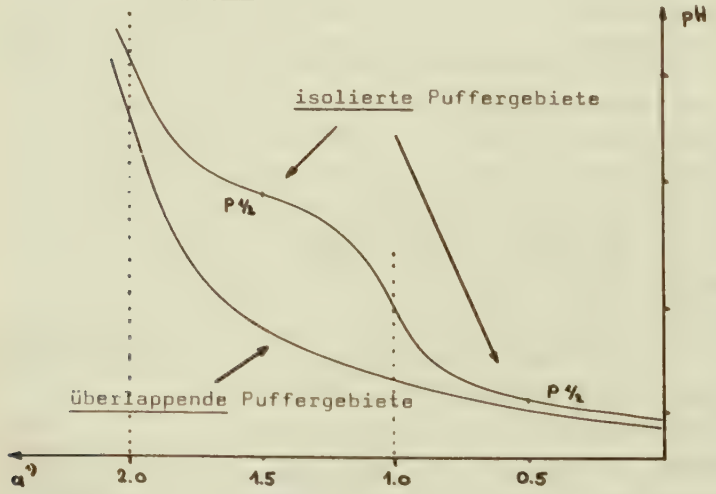
Man erhält genauere Resultate durch Berücksichtigung der Eigendissoziationen der HA und des Wassers . Nach ähnlichen Uberlegungen und Umformungen wie in 3.1.3. beschrieben, gelangt man zur Formel (7) , welche die pK'-Berechnung aus jedem nicht zu weit von $P_{\frac{1}{2}}$ entfernten Punkt der Titrationskurve erlaubt (77) .

$$pK' = pH - \log \frac{B + H - OH}{c - B - H + OH} \qquad (7)$$

(OH = OH^--Konz.
B = Konz. der zugesetzten Base)

Diese Methode eignet sich nur für die pK'-Bestimmung einprotoniger Säuren, es sei denn, die Differenz zwischen benachbarten pK'-Werten sei so gross, dass isolierte Puffergebiete auftreten (Fig. 1) . Ist dies nicht der Fall ($\Delta pK' \lesssim 2$), so überlappen die Puffergebiete und die Auflösung der Funktion $pH = f(a)$ [1] nach den pK' wird erheblich komplizierter. A.Schwarzenbach verwendete hierzu eine graphische Methode, die im nächsten Abschnitt erläutert werden soll.

Figur 1



$P\frac{1}{2}$ = Halbtitrationspunkt

1) Die unabhängige Variable a ist gleich der Anzahl Mole Base (NaOH), die pro Mol ursprünglich vorhandener Säure zugesetzt wurden.

3.1.3. Prinzip und Herleitung der Methode von Schwarzenbach

Die Titrationskurven der Hydrazoessigsäure und der Aethylendiamin-tetraessigsäure (EDTA) -an dieser wurde die Methode erstmals erprobt (79,8o) - haben ein gemeinsames Merkmal : Überlappende Puffergebiete der ersten beiden Dissoziationsstufen. Die zugehörigen K'-Werte (KK und KI) bestimmen die Lage der schematischen Gleichgewichte :

$$AH_2 \overset{KK}{\rightleftharpoons} AH^- + H^+ \overset{KI}{\rightleftharpoons} A^{--} + 2\,H^+$$

Nach (6)gilt :

$$K_1' = KK = aH \cdot \frac{AH}{AH_2} \qquad (8)$$

$$K_2' = KI = aH \cdot \frac{A}{AH} \qquad (9)$$

(AH = Konz. AH^-, AH_2 = Konz. AH_2,
A = Konz. A^{--})

Wegen der elektrischen Neutralität des Systems muss die Summe aller positiven Ladungen gleich derjenigen aller negativen sein.

$$a \cdot c + H = 2\,A^{2)} \qquad (10)$$

($a \cdot c$ = Konz.der pos. Kaliumionen)

Die analytische Konzentration c stellt die Summe der Konzentrationen der einzelnen Dissoziationsstufen dar:

$$c = AH_2 + AH + A \qquad (11)$$

---

2) Die OH^--Konzentration wird vernachlässigt, da sie als Summand in dieser Gleichung - zumindest im sauren Gebiet - nicht ins Gewicht fällt .

Durch geeignetes Kombinieren und Umformen erhält man aus (8-11) die nur noch KK und KI als unbekannte Grössen enthaltende Gleichung (12) .

$$\underset{r}{\left(\frac{(2-a)\cdot c}{aH} - 1\right)}\cdot \underset{x}{KK} - \underset{s}{(a\cdot c\cdot aH + aH^2)}\ \underset{y}{\frac{1}{KI}} = \underset{t}{(a-1)\cdot c + aH} \qquad (12)$$

Setzt man KK = x und $\frac{1}{KI} = y$, so erkennt man, dass (12) die Gleichung einer Geraden im Koordinatensystem x/y (s. Fig.2) darstellt (Gleichung (13)), denn die Faktoren r,s,t sind bekannte, durch c,a,aH festgelegte, in jedem Punkt der Titrationskurve bestimmbare Grössen.

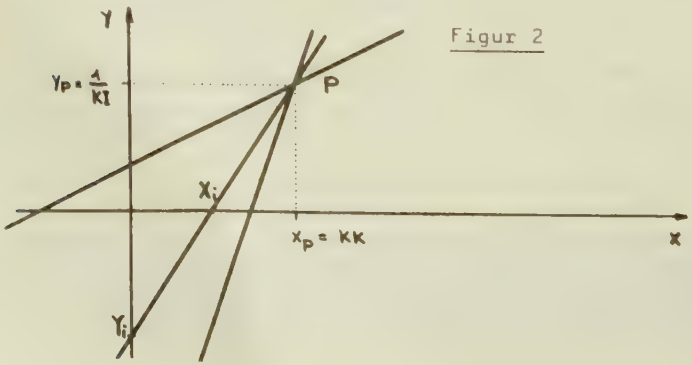
$$rx + sy = t \qquad (13)$$

Diese Gerade schneidet die Koordinaten bei

$$Y_i\ (o/y) \quad \text{mit} \quad y = \frac{t}{s} \qquad (14)$$

$$X_i\ (x/o) \quad \text{mit} \quad x = \frac{t}{r} \qquad (15)$$

Um nun KK und KI zu ermitteln, berechnet man aus einer Anzahl Kurvenpunkte i (Fig.1) die dazugehörigen X_i und Y_i , trägt sie in das Koordinatensystem (Fig.2) ein und verbindet die Punkte. Alle Geraden gehen durch den Punkt P , dessen Koordinaten x_p und y_p die gesuchten Werte für KK und 1/KI sind .



Figur 2

Natürlich können x_p und y_p auch aus den Daten zweier Kurvenpunkte berechnet werden, indem man die experimentellen Werte $r_1, r_2, s_1, s_2, t_1, t_2$ benutzt, um zwei Gleichungen der Form (13) aufzustellen, welche noch nach x und y aufzulösen sind.

3.1.4. Das Programm KOMBI als Modifizierung der Schwarzenbach'schen Methode (82)

3.1.4.1. Umformung der Formeln

Grundlage bildet die noch nicht computerkonforme [1] Gleichung (12). Durch einige algebraische Umformungen lässt sich daraus die Funktion

$$a = f\ (pKK, pKI, pH)\ ^{2)} \qquad (16)$$

explizit darstellen. Sie sieht dann folgendermassen aus :

$$a = \frac{KK\cdot(2c-aH) + aH\cdot c - aH^2 - \frac{aH^3}{KK}}{c\cdot(aH + \frac{aH^2}{KK} + KI\ )} \qquad (16')$$

Die Konstanten KK und KI werden nach (13) aus zwei mit $_1$ und $_2$ indizierten Kurvenpunkten berechnet :

$$\text{Aus} \qquad \begin{aligned} r_1\cdot KK + \frac{s_1}{KI} &= t_1 \\ r_2\cdot KK + \frac{s_2}{KI} &= t_2 \end{aligned}$$

$$\text{folgt :} \qquad KI = \frac{r_2 s_1 - r_1 s_2}{r_2 t_1 - r_1 t_2}$$

---

[1] in unserem Fall : nicht explizit bez. einer Variablen

[2] die inverse Funktion pH = f (a,pKK,pKI) ist i.A. nicht explizit darstellbar; vgl. (9o), wo ebenfalls ein Programm zur Bestimmung von pK-Werten zu finden ist.

und $$KK = \frac{t_1}{r_1} - \frac{s_1}{r_1} \cdot \frac{1}{KI}$$

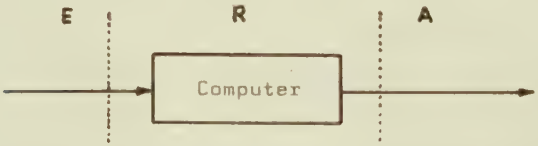
oder :

$$KI = \frac{\left(\frac{(2-a_2)c_2}{aH_2} - 1\right)\cdot\left(-a_1c_1aH_1 - aH_1^2\right) - \left(\frac{(2-a_1)c_1}{aH_1} - 1\right)\cdot(aH_1^2 - aH_1a_1c_1)}{\left(\frac{(2-a_2)c_2}{aH_2} - 1\right)\cdot((a_1-1)c_1 + aH_1) - \left(\frac{(2-a_1)c_1}{aH_1} - 1\right)\cdot((a_2-1)c_2 + aH_2)} \qquad (17)$$

und

$$KK = \frac{KI\cdot((a_1-1)c_1+aH_1) + aH_1^2 + aH_1a_1c_1}{\left(\frac{(2-a_1)c_1}{aH_1} - 1\right)\cdot KI} \qquad (18)$$

3.1.4.2. Was leistet das Programm ?



Die hier symbolisierten drei Abschnitte bedeuten : Eingabe, Rechnung, Ausgabe.

Eingabe

Der Computer erhält die Titrationsdaten in Form der Koordinaten von 15 (oder beliebiger anderer Zahl n) Kurvenpunkten, also a_{1-15} und pH_{1-15} . Ebenso werden die Titel und Zeichen der gewünschten graphischen Darstellung und das Programm eingelesen.

Rechnung

Der Computer kombiniert aus 1o (variierbar) a_n/pH_n-Paaren jedes mit jedem anderen (a_m/pH_m, 45 Möglichkeiten),

eliminiert diejenigen Kombinationen, wo $a_n - a_m = 0{,}2$ ist[1] und berechnet $pKI_{n,m}$, $pKK_{n,m}$ nach (17,18), sowie die Mittelwerte (pKKQ, pKIQ) .

Mit diesen Mittelwerten berechnet er nach (16) für die pH_{1-15} die Kurvenpunkte der theoretischen Funktion

$$at = f (pH_n, pKKQ, pKIQ) , \qquad (19)$$

bildet die Differenz zum experimentellen a_n und bestimmt eine mittlere Abweichung (FM, nach (114)).

Ausgabe

Das Programm liefert zwei Tabellen und eine graphische Darstellung. Die Tabellen enthalten :

- alle aus $a_n, pH_n/a_m, pH_m$ berechneten $pKI_{n,m}, pKK_{n,m}$
- die Mittelwerte pKKQ, pKIQ
- die 15 theoretischen und experimentellen Kurvenpunkt-Koordinaten, sowie ihre Differenzen

In einer graphischen Darstellung werden für 60 pH-Werte im Abstand von zB. 0,03 (variierbar) pH-Einheiten die zugehörigen at-Werte herausgedruckt. Dasselbe geschieht mit dem entsprechenden a an denjenigen Stellen der Skala, wo ein experimenteller pH-Wert vorhanden ist.(s.Fig. 3)

3.1.4.3. Vereinfachtes Blockdiagramm und Zeichenerklärung

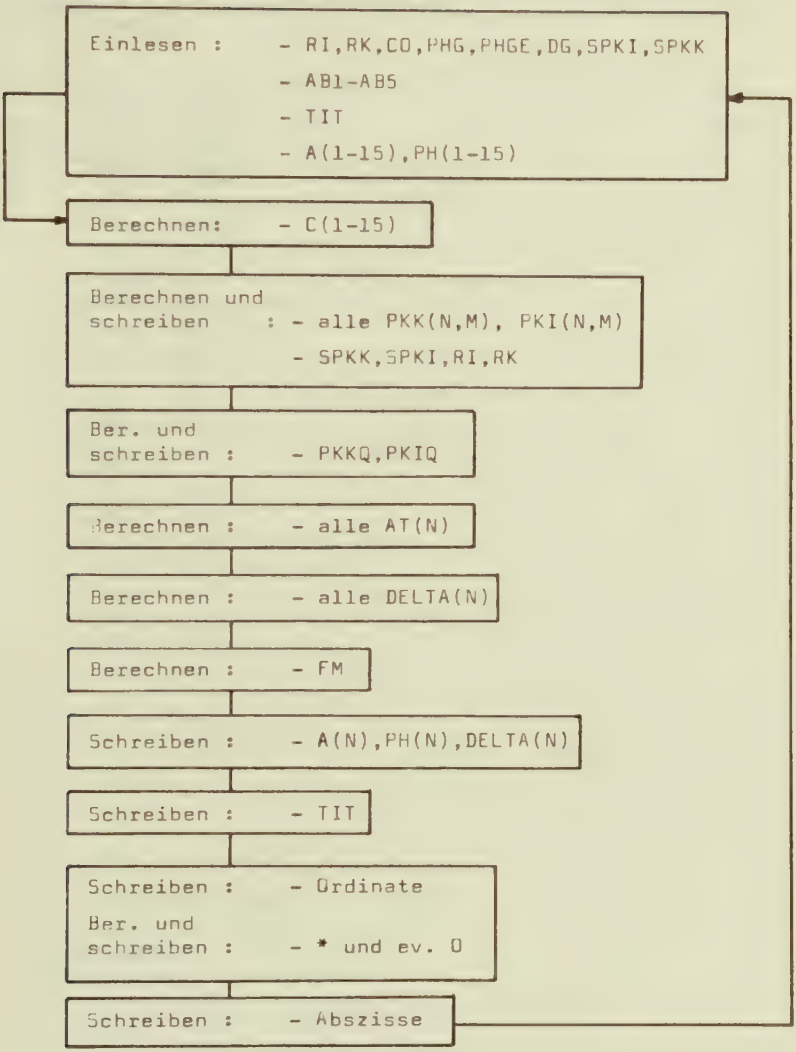
Das Blockdiagramm gibt eine schematische Übersicht über die Reihenfolge, in welcher die einzelnen Befehle durch den Computer ausgeführt werden. Aus programmiertechnischen Gründen mussten einige Zeichen umbenannt werden. Die im Programm und Blockdiagramm verwendeten Symbole bedeuten :

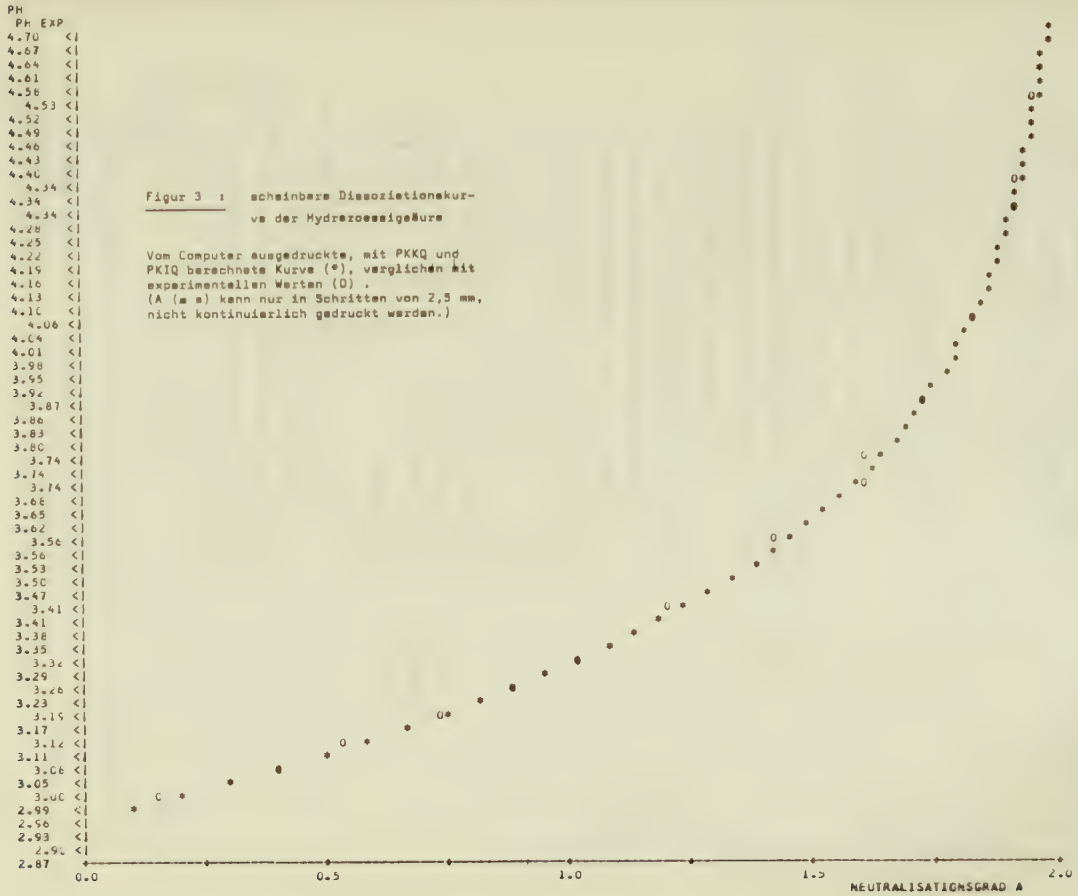
---

1) Sonst kann es vorkommen, dass der Computer aussetzt, weil er den log einer negativen Zahl berechnen muss (81).

CE, CO	anal.Konz. der Säure am Ende und zu Beginn der Titration
PHG, PHGE	Anfang und Ende der zu druckenden pH-Skala
DG	Grösse des Intervalls auf der zu drukkenden pH-Skala
AB1-AB5	Beschriftung der Abszisse (Neutralisationsgrad)
TIT	Titel über den Resultaten
A(N), PH(N)	experimentelle Koordinaten des Kurvenpunktes n
C(N)	anal. Konz. der Säure im Kurvenpt. n
PKK(N,M),PKI(N,M)	aus n. und m. Kurvenpunkt berechnetes pKK (pKI)
SPKK,SPKI	aufsummierte pKK (pKI), als null einzulesen
RK,RI	Zahl der Summanden in SPKK (SPKI), als null einzulesen
PKKQ,PKIQ	Mittelwerte
AT(N)	at im Kurvenpunkt n
DELTA(N)	at - a im Kurvenpunkt n
FM	mittlere Abweichung des a vom at
O,*	Zeichen der auszudruckenden experimentellen und theoretischen Kurvenpunkte

Blockdiagramm





Figur 3 : scheinbare Dissoziationskurve der Hydroxoessigsäure

Vom Computer ausgedruckte, mit PKKQ und PKIQ berechnete Kurve (*), verglichen mit experimentellen Werten (O) .
(A (= a) kann nur in Schritten von 2,5 mm, nicht kontinuierlich gedruckt werden.)

3.1.4.4. Kopie des Programms KOMBI

für IBM-Computer /36o (82)

```
(BPS FORTRAN IV COMPILER V1/L1 WTC VERSION 24 SEPT.1965)

/JOB  SINGLE,GO
/FTC  NAME=KOMBI,LIST,MAP,NO DECK,SIZE=64K
C     PROGRAMM KOMBI ZUR ERMITTLUNG ZWEIER NAHE BEIEINAN=
C     DER LIEGENDER DISSOZIATIONSKONSTANTEN AUS TITRATIONS=
C     DATEN
      DIMENSION A(15),PH(15),AT(15),H(15),C(15),DELTA(15),
     1TIT(8o),PKK(1o,1o),PKI(1o,1o),IFF(15o)
      READ (1,3o) BLANK
      READ (1,3o) STERN
      READ (1,3o) EI
   3o FORMAT (1A1)
    1 READ (1,2) RI,RK,CE,CO,PHG,PHGE,DG,SPKI,SPKK
    2 FORMAT (2I2,2(F8.6),5(F6.3))
      READ (1,13) AB1,AB2,AB3,AB4,AB5
   13 FORMAT(5(F3.1))
      READ (1,9) (TIT(I),I=1,8o)
    9 FORMAT (8oA1)
      WRITE (3,1o) (TIT(I),I=1,8o)
   1o FORMAT (1H1,1oX,8oA1)
      DO 7 I=1,15
    3 READ (1,4) A(I),PH(I)
    4 FORMAT (2(F5.3))
      C(I)=CO-((CO.CE)/5.)*A(I)
    7 H(I)=1o**(-PH(I))
      WRITE (3,84)
   84 FORMAT (//,6X,'N',3X,'M',6X,'PKI',12X,'PKK',12X,
     1'A(N)',11X,'A(M)',1oX,'PH(N)',1oX,'PH(M)',/)
   11 DO 9o N=1,9
      NX=N+1
   92 DO 91 M=NX,1o
      B=ABS(A(N)-A(M))
      IF (B-.2)91,91,24
   24 RM=H(M)*A(M)*C(M)+H(M)*H(M)
      RN=H(N)*A(N)*C(N)+H(N)*H(N)
      QM=(A(M)-1.)*C(M)+H(M)
      QN=(A(N)-1.)*C(N)+H(N)
      PM=((2.-A(M))*C(M)/H(M))-1.
      PN=((2.-A(N))*C(N)/H(N))-1.
      GKK=(RM*PN-RN*PM)/(PM*QN-PN*QM)
      GKK1=1./GKK
      GKI=(QN+GKK1*RN)/PN
      IF (GKI) 81,81,73
   73 PKI(N,M)=-ALOG1o(GKI)
      SPKI=SPKI+PKI(N,M)
```

```
      RI=RI+1.
   81 IF (GKK) 91,91,74
   74 PKK(N,M)=-ALOG1o(GKK)
      SPKK=SPKK+PKK(N,M)
      RK=RK+1.
      WRITE(3,94)N,M,PKI(N,M),PKK(N,M),A(N),A(M),PH(N),
     1PH(M),RI,RK,SPKI,SPKK
   94 FORMAT (5X,I2,2X,I2,3X,F8.5,5(7X,F8.5),4(1X,F6.2))
   91 CONTINUE
   9o CONTINUE
      PKKQ=-SPKK/RK
      PKIQ=-SPKI/RI
      GKIQ=1o**(-PKIQ)
      GKK1=1./1o**(-PKKQ)
  1o3 DO 2o5 N=1,15
      AA=GKIQ*(2*C(N)-H(N))
      AB=H(N)*C(N)-H(N)*H(N)-(H(N)**3)*GKK1
      AC=C(N)*(H(N)+H(N)*H(N)*GKK1+GKIQ
  2o5 AT(N)=(AA+AB)/AC
  1o4 DO 1o5 L=1,15
  1o5 DELTA(L)=A(L)-AT(L)
  111 SF=o.
      DO 112 N=1.,1o
  112 SF=SF+(DELTA(N)*DELTA(N))
      FM=(SF/9o.)**.5
      WRITE (3,88) PKIQ,PKKQ,FM
   88 FORMAT (///,3oX,'PKIQ=',F8.5,5X,'PKKQ=',F8.5,5X,
     1'FM=',F8.5,///,1oX,'N',12X,'A(N)',11X,'PH(N)',12X,
     2'AT(N)',8X,'DELTA(N)',//)
      DO 114 N=1,15
  114 WRITE(3,115) N,A(N),PH(N),AT(N),DELTA(N)
  115 FORMAT (9X,I2,9X,4(F8.5,8X))
      WRITE (3,12)
   12 FORMAT (1H1,35X,'VERGLEICH DER EXPERIMENTELLEN
     1WERTE (O) MIT DER BERECHNETEN KURVE (*)',//,1X,
     2'PH',/,2X,'PH EXP')
      DO 8 N=1,61
      PHB=PHG-DG*N
      CB=.ooo99
      HB=1o**(-PHB)
      AA=GKIQ*(2*CB-HB)
      AB=HB*CB-HB*HB-(HB**3)*GKK1
      AC=CB*(HB+HB*HB*GKK1+GKIQ)
      ATB=(AA+AB)/AC
      KB=6o.*(ATB-AB1)+9.
      IF (KB-9.) 1oo5,1oo5,1oo4
 1oo5 KB=KB+3o.
 1oo4 IFF(J)=BLANK
      WRITE (3,62) (IFF(J),J=1,KB),STERN
   62 FORMAT (1H ,131(1A1))
      DO 6 I=1,15
      U=ABS(PHB-PH(I))
      IF (U-DG) 5,6,6
```

```
    5 KA=6o.*(AT(I)-AB1)+9.
      IF (KA-9.) 1oo7,1oo7,1oo6
1oo7  KA=KA+3o.
1oo6  IF (O) 1oo3,1oo3,6
1oo3  WRITE (3,71) PH(I)
   71 FORMAT (1H+,2X,F4.2,1X,'<I')
      IFF(J)=BLANK
      WRITE (3,72) (IFF(J),J=1,KA),EI
   72 FORMAT (1H+,131(1A1))
      O=1.
      GO TO 8
    6 CONTINUE
      WRITE (3,61) PHB
   61 FORMAT (1H+,F4.2,3X,'<I')
      O=o.
    8 CONTINUE
      WRITE (3,41) PHGE,AB1,AB2,AB3,AB4,AB5,
   41 FORMAT (1X,F4.2,4X,8(15H+--------------),1H+,/8X,
     14(F3.1,27X),F3.1,/,1o4X,'NEUTRALISATIONSGRAD A')
      GO TO 1
      END
```

3.1.4.5. Reihenfolge der einzulesenden Karten

Dem eigentlichen Programm (jede Zeile in 3.1.4.4. entspricht einer Lochkarte) folgen die Datenkarten. Sie enthalten Hilfs- und Messdaten, welche nach den aus dem Programm ersichtlichen Formaten in dieser Reihenfolge einzulesen sind :

Karte	Text	Bedeutung
1	/DATA	folgende Karten enthalten Daten
2	(leer lassen)	enthält das Zeichen blank (=Zwischenraum), welches im Diagramm vor * oder O die berechnete Anzahl mal gedruckt wird
3 4	* O	Zeichen, die der Computer als experimentelle (O) und theoretische (*) Kurvenpunkte drucken soll
5	(Zahlenwerte)	Werte für : RI,RK,CE,CO,PHG,PHGE, DG,SPKK,SPKI
6	(Zahlenwerte)	Werte für AB1-AB5
7	(zB.) AUSWERTUNG DER TITRATIONSKURVE DER HES	Titel (max. 80 Zeichen) über den auszudruckenden Tabellen
8-22	(Zahlenwerte)	auf jeder Karte ein Wertepaar A(N)/PH(N)
23ff		enthalten Daten einer neuen auszuwertenden Kurve, beginnend mit entsprechendem Inhalt der Karte 5 der ersten Kurve

3.1.5. Diskussion der Methode

3.1.5.1. Anwendungsbereich

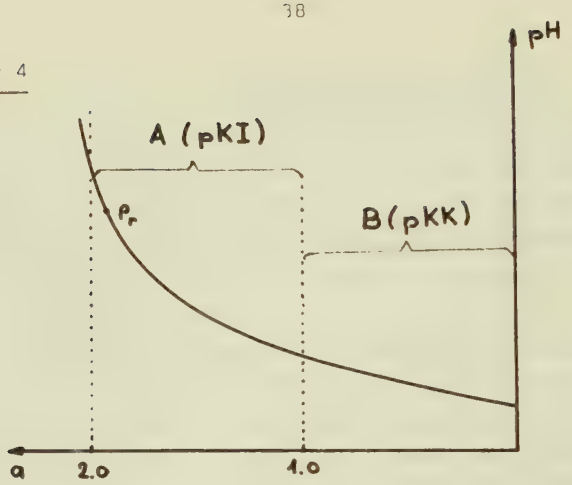
Die Schwarzenbach'sche Methode (und somit auch die hier beschriebene) liefert im pH-Bereich zwischen 3 und 11 gute Resultate (79,80) . Treten pH-Werte unter 3 (bei $c = 10^{-3}$) auf, so heisst das, dass die Säure in ihrer ersten Stufe praktisch vollständig dissoziiert ist. Sie bildet also den Übergang zu den vollständig dissoziierten starken Säuren und bekommt bereits den nivellierenden Effekt des Wassers zu spüren, den Effekt, der bewirkt, dass starke Säuren trotz erheblich verschiedener pK-Werte identische Titrationskurven liefern können. Infolgedessen sind aus Titrationsdaten bestimmte pK-Werte von relativ starken Säuren mit einem grossen mittleren Fehler behaftet, der mit fallendem pK ansteigt.

3.1.5.2. Korrektur der pKKQ- und pKIQ-Werte

Durch Vergleich von 35 aus einer EDTA-Kurve berechneten $pKK_{n,m}$- und $pKI_{n,m}$-Werten mit den entsprechenden 'offiziellen' pK'_1- und pK'_2-Werten von Schwarzenbach (79) wurde klar, dass man genauere Resultate erhalten kann, wenn man die 35 Werte nicht einfach mittelt, sondern nur den Mittelwert aus einer bestimmten Auswahl daraus bildet.

Dies leuchtet sofort ein, wenn man bedenkt, dass der Kurvenverlauf einer zweiprotonigen Säure (Fig.4) im Gebiet A (und besonders in der Nähe von a = 2) praktisch nur durch pKI bestimmt wird (in B durch pKK) . Randpunkte wie P_r einer berechneten Titrationskurve verändern ihre Lage kaum, wenn KK um Potenzen variiert wird ! (81)

Figur 4



Da das Programm KOMBI alle Kombinationen der über das ganze Kurvenstück verteilten experimentellen Werte herstellt, kommt es vor, dass zB. aus zwei Kurvenpunkten in B pKI berechnet wird. Diese Werte sind es, die am meisten vom 'richtigen' abweichen und in der Auswahl zur Berechnung der korrigierten pK'-Werte nicht berücksichtigt sind.[2)]

Nach 3.1.5.1. sind also die pKK-Werte der Hydrazoessigsäure, der Hydrazoisobuttersäure und der N,N-Hydrazinodiessigsäure mit grossen mittleren Fehlern behaftet. Sie wurden deshalb in Tabelle2 (S.43) willkürlich als pKI - pKK = 0.70 eingesetzt. Denn nach Bjerrum gilt für alle Dicarbonsäuren pKI - pKK $\geq$ 0.6 (vgl. Fussnote S.10), doch wird dieser Wert nie ganz erreicht (10). Auch wenn man zB. pKI - pKK = 1.0 setzte, bliebe der berechnete Kurvenverlauf innerhalb der Reproduzierbarkeit der Titrationskurve von ca $\pm$0.05 pH-Einheiten [1)].

---

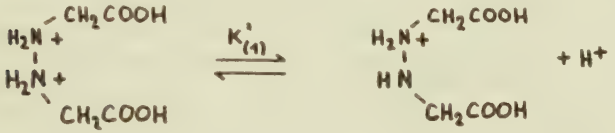
1) Alle Titrationskurven wurden aufgenommen mit einem Titriergerät TTT 1 in Kombination mit dem Titrigraph SBR der Firma Radiometer, Kopenhagen.

2) Die mittlere Abweichung vom Mittelwert (114) der 'Auswahl' beträgt $\pm$ 0.005 Einheiten.

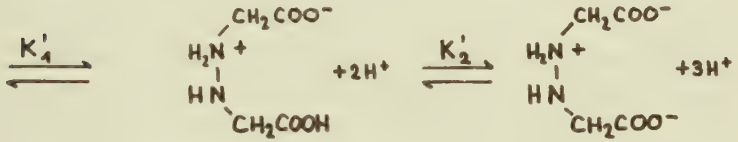
3.2. Die scheinbaren Dissoziationskonstanten der HES

3.2.1. Zuordnung der Konstanten

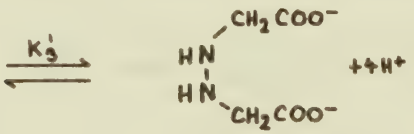
Ausgehend von der Tatsache, dass die HES zwei saure und zwei basische Stellen besitzt, lassen sich fünf verschiedene Partikel formulieren, deren Konzentrationen in wässriger Lösung durch die vier scheinbaren Dissoziationskonstanten $K'_{(1)}, K'_1, K'_2, K'_3$ [1] festgelegt sind.



A Dikation B Monokation



C ungeladenes Zwitterion D Monoanion



E Dianion

In Fig.5 bezeichnen die Buchstaben A - E die ungefähren pH-Bereiche, in welchen die entsprechenden Molekülsorten existieren können.

Das Dikation A stellt eine sehr starke Säure dar. Ihre Dissoziationskonstante kann also durch Analyse der

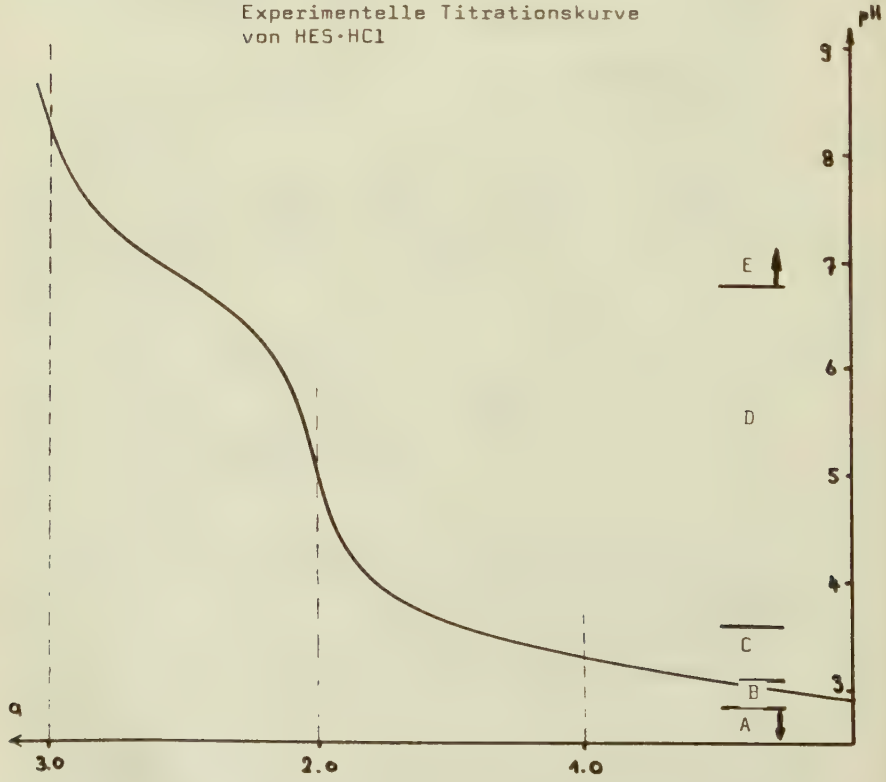
---

[1] $K'_1 \equiv KK$, $K'_2 \equiv KI$

Titrationskurve nicht bestimmt werden. Berücksichtigt man aber die beiden -I-Substituenten am Hydrazin (pK_1=-o.9, (87)) , so kann man $K'_{(1)}$ etwa zu -1.5 abschätzen. Aus Analogie zu den Aminosäuren müssen die beiden folgenden Deprotonierungsschritte der Ionisierung der Carboxylgruppen zugeordnet werden. Als letztes dissoziiert das an der Hydrazogruppe sitzende Proton.

Figur 5

Experimentelle Titrationskurve von HES·HCl



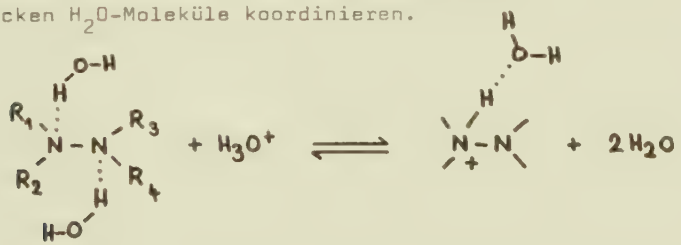
c = $1o^{-3}$ M/l c_{NaCl} = o.1 M/l T = 25±1° N_2-Spülung

3.2.2. pK-Vergleiche mit analogen Verbindungen

Die bestimmten pK'-Werte passen gut zu Werten vergleichbarer anderer Substanzen. So liegen zB. auch die beiden den Carboxylgruppen zugeschriebenen pK'-Werte der Iminodiessigsäure [1] unter 3 und der pK_1' des Glycins - auch hier in α-Stellung eine $-NH_2^+$- Gruppe ! - beträgt 2.3 .

Der Zahlenwert des pK_3' überrascht im ersten Moment, liegt er doch trotz der +I-Effekte der beiden Acetatgruppen um 1.3 Einheiten tiefer als derjenige des Hydrazins mit 8.1 (vgl. Tab.1 S.1o, sowie Iminodi- und Nitrilotriessigsäure [1] in Tab.2) . Aus Tab.2 geht aber hervor, dass Alkylsubstituenten die Basizität des Hydrazins nicht erhöhen, sondern herabsetzen. F.E.Condon erklärt diesen Effekt (89) :

Hydrazinbasen sind in Wasser hydratisiert, wobei die beiden Stickstoffe als Elektronendonatoren über H-Brücken H_2O-Moleküle koordinieren.



Wird nun ein Stickstoff protoniert, so verliert der andere wegen der positiven Ladung auf dem Nachbaratom die Fähigkeit, Wasser zu koordinieren : die H-Brükken brechen. Die dabei zu leistende Dehydratisierungsarbeit ist bei Hydrazinen mit +I-Substituenten grösser,

---

[1] $(HOOCCH_2)_2NH$ und $(HOOCCH_2)_3N$

da sie bessere H-Brücken-Akzeptoren sind.

Alkylsubstituierte Hydrazine sind also schwächere Basen als das Hydrazin selbst. Unter den Hydrazinen gleichen Substitutionsgrades bewirkt aber ein stärkerer +I-Effekt nicht mehr ein Abfallen der Basizität, wie zu erwarten wäre, wenn die H-Brücken-Bindungsenergie der solvatisierten Base grösser würde. Vielmehr steigt die Basizität vom sym-Dimethylhydrazin zum sym-Diäthylhydrazin wieder um o.3 Einheiten an (vgl.Tabelle 2).

Auch bei der Hydrazoisobuttersäure (pK_3' = 7.8) bringen die vier Methylgruppen zusätzliche +I-Effekte ins Molekül, ohne den Substitutionsgrad des Hydrazins gegenüber jenem der Hydrazoessigsäure (pK_3' = 6.8) zu verändern, sodass die pK_3' -Differenz dieser beiden Säuren verständlich wird.

Tabelle 2 : Scheinbare Dissoziationskonstanten vergleichbarer Verbindungen

Verbindung	-COOH		$-NH^+-$		Lit.
Hydrazoessigsäure	2.4 (a)	3.11(b)	6.83(d)		
Hydrazoisobuttersäure	2.2 (a)	2.94(b)	7.81(d)		
N,N- -Hydrazino-diessigsäure	-	3.o	7.1		(31)
Hydrazoessigester			3.44(d)		
Hydrazin			-o.9	8.1	(87)
Methylhydrazin				7.9	(89)
sym-Dimethylhydrazin				7.5	(89)
sym-Diäthylhydrazin				7.8	(89)
Tetramethylhydrazin				6.3	(89)
Glycin		2.3	9.7		(113)
Iminodiessigsäure	-	3.o	1o.2		(88)
Nitrilotriessigsäure	1.o	3.1	1o.7		(88)
EDTA	2.o	2.7	6.2	1o.3	(8o)

(a),(b),(d) : eigene Messungen,[1] $c = 1o^{-3}$ M/l zu Beginn der Titration, $T = 25 \pm 1^{o}$, $c_{NaCl} = o.1$ M/l .

(a) aus $pK_2' - o.7o$ (vgl. 3.1.5.2.)

(b) berechnet mit KOMBI (korrigiert nach 3.1.5.2.)

(d) berechnet nach Formel (7) S.24

[1] geschätzte Genauigkeit ± o.1 pK-Einheiten

3.3. Die HES als Ligand

3.3.1. Diskussion von Überschusskurven der HES

Die Komplexbildung von Metallionen mit einem Ligand ist eine Konkurrenzreaktion zur Protonierung. Bei niedrigen pH-Werten können daher nur Komplexe existieren, welche sich durch grosse Stabilität auszeichnen. Diese Stabilitäten spiegeln sich zum Beispiel in den in Gegenwart eines Überschusses von verschieden stark komplexbildenden Metallionen aufgenommenen Titrationskurven wider.

Fig.6 zeigt solche 'Überschusskurven' der Hydrazoessigsäure. Man kann deutlich drei Gruppen von Komplexbildnern unterscheiden :

a) Ca^{++},Mg^{++},Mn^{++},Cd^{++} und Fe^{++} sind so schwache Electrophile, dass sie nur das dritte Puffergebiet herabsetzen.

b) Zn^{++} und Co^{++} reagieren auch mit dem Monoanion, erkennbar am tieferen Verlauf der Titrationskurve zwischen a = 1 und a = 2 .

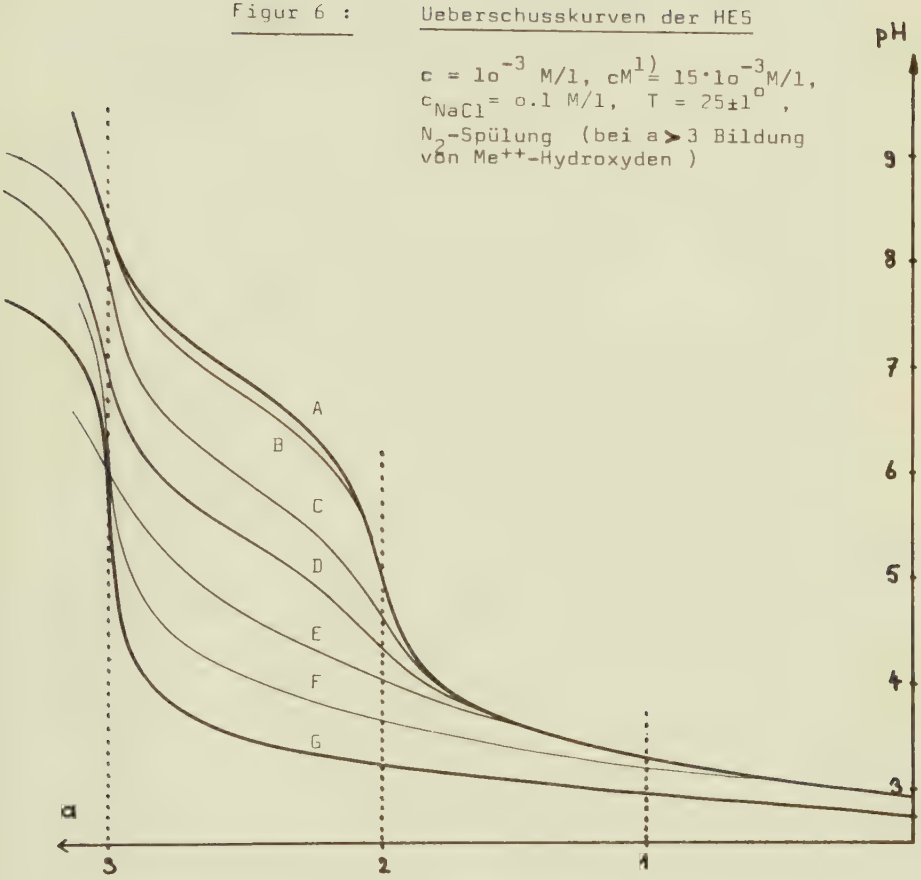
c) Ni^{++} und Cu^{++} [1] schliesslich sind imstande, teilweise die Protonen aus dem neutralen Zwitterion zu verdrängen. Die Titrationskurve ähnelt jener einer starken Säure.

---

1) In Lösung oxidiert das Cu^{++} die HES, der Anfangspunkt der Titration liegt bei demjenigen des Ni^{++}.

Figur 6 : Ueberschusskurven der HES

$c = 10^{-3}$ M/l, $cM^{1)} = 15 \cdot 10^{-3}$ M/l,
$c_{NaCl} = 0.1$ M/l, $T = 25 \pm 1^{o}$,
N_2-Spülung (bei a > 3 Bildung von Me^{++}-Hydroxyden)



Kurve A : HES ohne Me^{++}-Zusatz
" B : mit Zusatz von Mg^{++} (Ca^{++}-Kurve: zwischen A und B)
" C : " Mn^{++}
" D : " Cd^{++}
" E : " Fe^{++}
" F : " Co^{++} (Zn^{++}-Kurve wenig über F)
" G : " Ni^{++}

1) s. Seite 46

3.3.2. Zur Berechnung der Komplexbildungskonstanten

Die Komplexbildungskonstante K'_{k1} des Gleichgewichts

$$Me^{++} + A^{--} \underset{}{\overset{K'_{k1}}{\rightleftharpoons}} MeA$$

ist definiert als :

$$K'_{k1} = \frac{MA}{M \cdot A} \qquad (2o)$$

(MA = Konzentration des MeA-Komplexes
M = " an freien Me^{++}-Ionen
A = " der A^{-2}-Ionen)

Aus (12) und (2o) erhält man nach S.Chaberek (91) die Gleichungen (21),(22),(23) , welche auf einfache Weise die Berechnung der in Tabelle 3 aufgeführten K'_{k1}-Werte erlauben.

$$D = \frac{(3-a)c - aH + OH}{\frac{aH}{K'_3} + 2 \cdot \frac{aH^2}{K'_3K'_2} + 3 \cdot \frac{aH^3}{K'_3K'_2K'_1}} \qquad (21)$$

$$E = 1 + \frac{aH}{K'_3} + \frac{aH^2}{K'_3K'_2} + \frac{aH^3}{K'_3K'_2K'_1} \qquad (22)$$

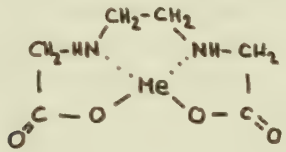
$$K'_{k1} = \frac{c - D \cdot E}{D(cM + D \cdot E - c)} \qquad (23)$$

(cM = analytische Konzentration der Me-Ionen)

In Tabelle3 sind die log K'_{k1}-Werte (die Stabilitäten der Me^{++}-Komplexe mit dem HES-Dianion) neben den entsprechenden Werten der Äthylendiamin-diessigsäure und des EDTA aufgeführt (91) . Alle drei Liganden zeigen grosso modo die gleiche relative Affinität zu den verschie-

denen Zentralionen.

Die grösseren Stabilitäten der Komplexe der Aethylendiamin-diessigsäure gegenüber den HES-Komplexen erklären sich aus der Tatsache, dass durch die $-CH_2-CH_2-$ Brükke zwischen den beiden N-Atomen die Möglichkeit der Bildung von drei Chelat-Fünfringen (Formel 5o*) gegeben ist, während die Zentralionen der HES-Komplexe ihre vierte Koordinationsstelle intermolekular abzusättigen gezwungen sind (vgl. Formel 27a* S.49) .



5o*

Tabelle 3 : Stabilitätskonstanten von Komplexen (ber. aus Fig.6 nach (23))

Me^{++}	HES	Aethylendiamin-diessigsäure (91)	EDTA
Ca^{++}	ca 1	-	1o.6 (8o)
Mg^{++}	1.4	3.9	8.7 (91)
Mn^{++}	2.8	-	-
Cd^{++}	3.2	8.8	16.4 (91)
Fe^{++}	3.9	-	-
Zn^{++}	4.7	11.1	16.1 (91)
Co^{++}	4.8	11.2	16.1 (91)
Ni^{++}	6.1	13.5	18.4 (91)
Cu^{++}	(Oxidation)	16.2	18.3 (91)

4. CHEMISCHE REAKTIONEN DER HES

Es lassen sich nicht viele organische Verbindungen formulieren, welche auf so engem Raum vier funktionelle Gruppen beherbergen, wie dies bei der HES der Fall ist !

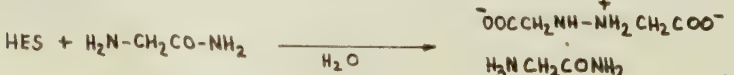
Das Verhalten der Gruppen in einfachen chemischen Reaktionen sollte Aufschluss darüber geben, ob sie sich wie in monofunktionellen Verbindungen verändern lassen oder ob sie aufgrund ihrer gegenseitigen Lage unerwartet reagieren. Letzteres ist - um das Resultat gleich vorwegzunehmen - ausgeprägt der Fall bei der Oxidation und bei der Komplexbildung der Hydrazoessigsäure, während die übrigen Reaktionen einigermassen normal verlaufen.

4.1. Die Reaktionen der Carboxylgruppen

4.1.1. Salze

Was mit der Hydrazinodiessigsäure (28,24) und der Hydrazoisobuttersäure (13) ohne weiteres gelingt, liess sich im Falle der HES nicht verwirklichen : Die Alkali- und Erdalkalisalze zu kristallisieren. Sie sind sehr gut wasserlöslich und bleiben nach dem Eindampfen als glasige, stark hygroskopische Masse zurück.

Mit Glycinamid als Base lässt sich aus der konzentriert wässrigen Lösung ein organisches 1:1-Salz isolieren :

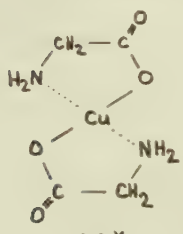


4.1.2. Komplexsalze

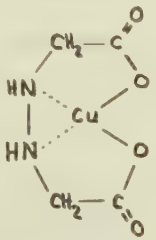
Ganz anders verhalten sich die Schwermetallsalze. Wie schon aus den Titrationskurven hervorgeht, bildet die Hydrazoessigsäure mit zweiwertigen Ionen der Übergangselemente sehr stabile Komplexe (s.Seite 45). Aus saurer wässriger Lösung lassen sich die Kupfer-, Nikkel- und Kobaltkomplexe isolieren. Der blaue Kupferkomplex ist in Wasser praktisch unlöslich. Die Elementaranalyse passt auf einen 1:1-Komplex des Kupfers mit der HES.

Diese Feststellung sagt aber noch nichts aus über die Struktur des Komplexsalzes. Hier dürfte ein Vergleich mit den Komplexen der Aminosäuren weiterhelfen; denn in beiden finden wir dasselbe für die Komplexbildung verantwortliche Strukturelement : -NH-CHR-COOH .

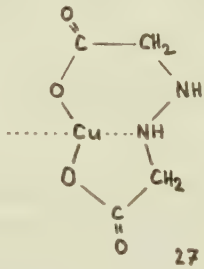
Das Cu^{++}-Ion betätigt fast immer die Koordinationszahl vier und bildet tetragonal planare Komplexe. Am stabilsten sind Chelatkomplexe [1], in welchen das Zentralatom Glied eines Fünfrings ist (37) . Diese Bedingung ist in den Aminosäurekomplexen erfüllt. Sie enthalten meist 1 Kupferatom auf zwei Moleküle Aminosäure (1:2 - Komplexe) und haben eine analoge Struktur wie der Glycin-Kupferkomplex 26* (35,36) .



26*



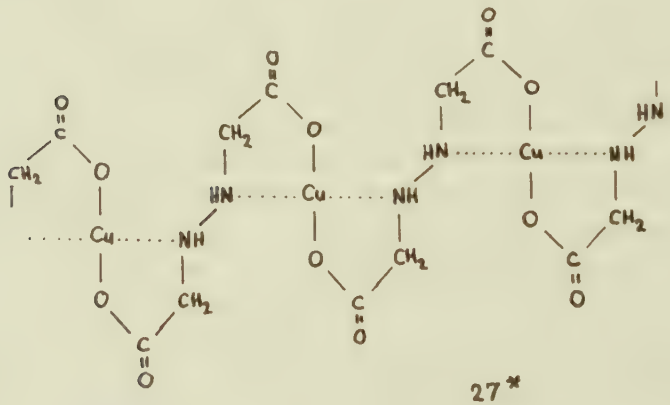
27*a



27*b

1) In Chelatkomplexen ist ein Ligand mit mehr als einer basischen Stelle ans Zentralatom gebunden.

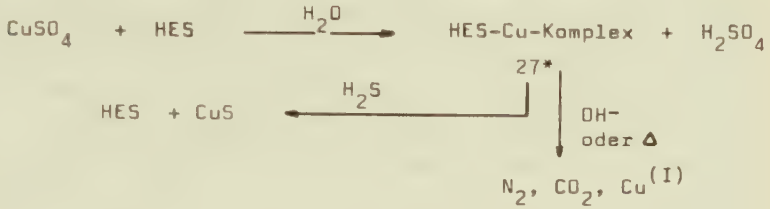
Für den 1:1-Komplex des Kupfers mit der HES lassen sich verschiedene Strukturen formulieren. Die Formel 27*a dürfte wegen des ungünstigen Dreirings kaum verwirklicht sein Die Struktur 27*b erscheint wohl günstiger, doch sind Chelatsechsringe wesentlich unstabiler als ihre fünfgliedrigen Homologen. Die bereits erwähnte Unlöslichkeit des Komplexes deutet eher darauf hin, dass grössere Aggregate vorliegen. Er fällt - im Gegensatz zum Glycin-Kupfer - nie kristallin, sondern als amorpher Sand aus, ein weiterer Hinweis auf eine mögliche Polymerstruktur, wie sie in Formel 27* dargestellt ist.



27*

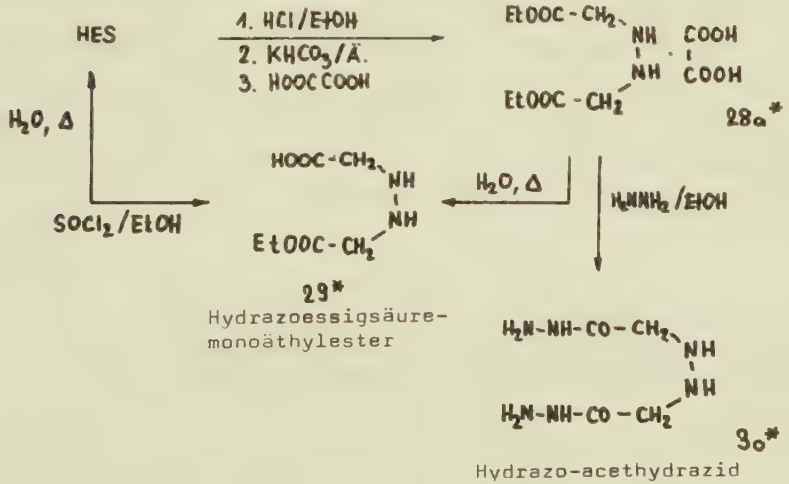
Wenn die Hydrazoessigsäure aus einer wässrigen Lösung des Glycin-Kupfers das Kupfer in Form des HES-Komplexes auszufällen vermag, so wird dieser seinerseits durch Schwefelwasserstoff wieder zerlegt. Auch gegen

Wärme und Alkalien ist er nicht stabil, unter Gasentwicklung (N_2 ,CO_2 , s.Seite 6o) wird das Kupfer$^{(II)}$ zum Kupfer$^{(I)}$ reduziert.



4.1.3. Ester

Der Hydrazoessigester ist nach der Fischer-Methode (38) leicht zugänglich, doch muss man ihn, um ein kristallisierbares Derivat zu erhalten, in das Oxalat 28* überführen. Die saure Hydrolyse dieser Verbindung lässt sich dünnschichtchromatographisch leicht verfolgen. Sie führt über ein Zwischenprodukt, welches mit dem nach der Thionylchloridmethode (39) hergestellten Hydrazoessigsäuremonoäthylester 29* identisch ist, zur HES.



4.1.4. Das N-Carboxy-anhydrid der HES

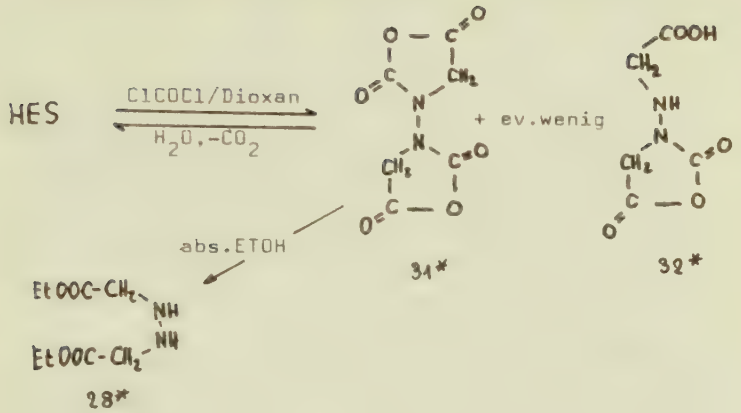
Von den Aminosäuren ist bekannt, dass sie sich mit einem Mol Phosgen zu den N-Carboxy-anhydriden, den Leuchs'schen Anhydriden, vereinigen (4o). Diese stellen Aminosäurenderivate mit aktivierter Carboxylgruppe dar und reagieren daher mit Aminen und anderen Nucleophilen. Dabei laufen meist unkontrollierbare Polymerisationsreaktionen ab; denn jedes reagierende N-Carboxy-anhydridmolekül setzt eine neue Aminogruppe frei. Eine Ausnahme bildet die Aminoacylierung von Hydraziden (41,46). Hier genügt - in Kombination mit der ausgeprägten Nucleophilie der Säurehydrazide - die Protonierung der freiwerdenden Aminogruppe durch den als Lösungsmittel gewählten Eisessig als Schutz vor weiterer Acylierung.

Es war zu erwarten, dass auch ein mono- oder di-N-Carboxy-anhydrid der Hydrazoessigsäure einheitlicher Reaktionen fähig wäre. Und es schien sogar, man könne ohne Maskierung auskommen, da hier nicht eine Amino-, sondern die viel weniger nucleophile Hydrazogruppe frei würde.

Die HES reagiert, verglichen mit den Aminosäuren, mit Phosgen sehr rasch zum dioxanlöslichen Di-N-Carboxy-anhydrid 31*[1]. Wenn es sich auch bei allen Isolierungsversuchen zersetzte, so konnte doch seine Existenz durch folgende Reaktionen bewiesen werden:

---

1) HES ist bei Zimmertemperatur in 15 min gelöst, die 'schnellste' Aminosäure bei 5o° in ca ½ h (42) .



Das mono-N-Carboxy-anhydrid 32* würde dasselbe Hydrolyseprodukt liefern wie Verbindung 31*, nämlich HES. Die Bildung von Hydrazoessigester als Hauptprodukt der Alkoholyse des rohen Anhydrids bestätigt aber, dass das mono-Derivat, wenn überhaupt, nur in kleiner Menge vorliegen konnte.

Leider führten Umsetzungen mit andern Nucleophilen (aliph.und arom.Amine, Hydrazide, Alkohole) jeweils zu sehr komplexen Reaktionsgemischen, die nicht weiter untersucht wurden.

4.2. Die Reaktionen der Hydrazogruppe

Der basische Charakter der Hydrazogruppe - er bleibt trotz der +I-Effekte der beiden Carbäthoxymethylgruppen abgeschwächt auch im Hydrazoessigester erhalten - ist für die meisten ihrer Reaktionen verantwortlich. So auch für die Aminoacylierbarkeit, derjenigen Eigenschaft der HES, ohne die die im Abschnitt 5.3. behandelte Umlagerung Utopie geblieben wäre.

Vorerst sei aber noch auf die interessanten Folgereaktionen eingegangen, deren die Azoessigsäure, das Oxidationsprodukt der HES, fähig ist.

4.2.1. Die Oxidation der Hydrazogruppe und ihre Folgereaktionen

Die Tatsache, dass sich Hydazoverbindungen leicht zu den korrespondierenden Azokörpern oxidieren lassen, wird präparativ oft ausgenutzt; denn die Azoverbindungen stellen eine Stoffklasse dar, welche in den verschiedensten Anwendungsbereichen grosse praktische Bedeutung erlangt hat [1].

Als Oxidationsmittel eignen sich reduzierbare Metallionen, wie Cu^{++} (s.Seite 51) und Ag^{+} [2], Permanganat (13), Halogene (13,47) oder wässrige Hypochloritlösung (47). Da selbst der Luftsauerstoff die Hydrazogruppe oxidieren kann (s.Seite 56), ist es ratsam,Reaktionen mit Hydrazoverbindungen unter Stickstoffatmosphäre durchzuführen.

In den beiden folgenden Abschnitten soll gezeigt werden, dass Azoverbindungen aber nur stabil sind, wenn

---

1) zB. Azofarbstoffe (43), Komplexbildner (44), Radikalstarter für Polymerisationsreaktionen (45) .

2) Hydrazoverbindungen fällen Silber aus ammoniakalischer $AgNO_3$-Lösung (Tollens-Reaktion) .

die beiden N-ständigen C-Atome

a) vollverzweigt sind und
b) keine Carboxylgruppe tragen .

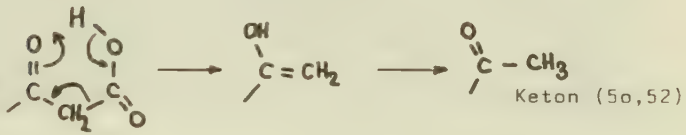
Ist die erste Bedingung nicht erfüllt, kann Umlagerung zum energetisch günstigeren Hydrazon erfolgen (48,49), während im zweiten Fall - die Analogie zu den β-Ketocarbonsäuren ist offensichtlich - Decarboxylierung eintritt.

zu a) :

Azokörper — Hydrazon

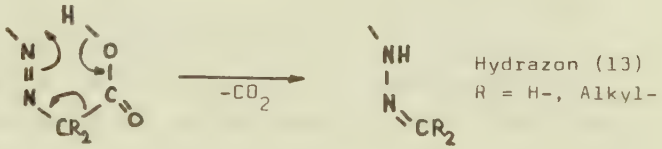
zu b) :

β-Ketosäure



Keton (5o,52)

subst. Azoessigsäure

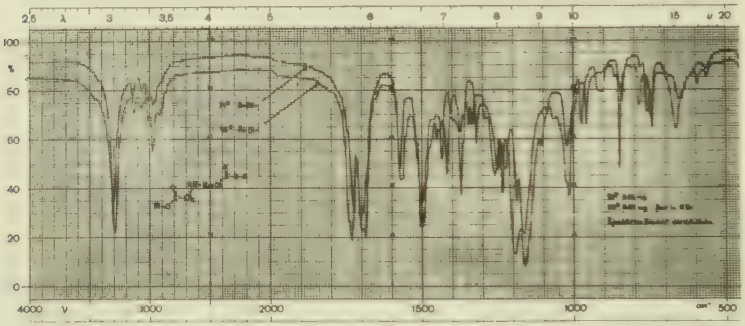


Hydrazon (13)
R = H-, Alkyl-

Da das primäre Oxidationsprodukt der HES, die Azoessigsäure beide Bedingungen nicht erfüllt, erstaunt es nicht, dass sie unbeständig ist (s.Abschnitt 4.2.1.2.). Auch der Azoessigester 32* konnte nicht isoliert werden, denn er isomerisiert zum Hydrazon 33* .

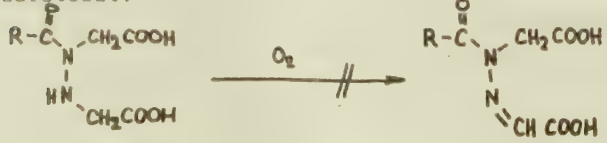
4.2.1.1. Die Oxidation des Hydrazoessigesters

Der Hydrazoessigester ist wohl resistent gegen Selbstkondensation (s.Seite 63) und lässt sich destillieren. Unter Luftzutritt aufbewahrt, wachsen jedoch aus dem öligen Destillat nach einigen Tagen grosse rhombische Kristalle, welche sich als aus dem Glyoxylsäureäthylesterhydrazon des Hydrazinoessigesters 33* bestehend erwiesen. Der Vergleich der IR-Spektren von 33* und 24* soll dies bestätigen :



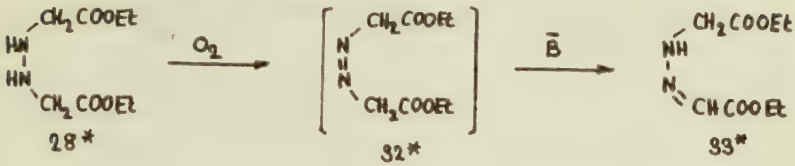
obere Kurve : 24*
untere Kurve: 33* (Aufspaltung der Ester-CO 1735,1695, und der C=N-Bande 157o verm. wegen cis-trans-Isomerie)

Abgesehen davon, dass keine Beispiele für eine direkte Oxidation der Hydrazogruppe zum Hydrazon bekannt sind, spricht auch die folgende Beobachtung für das Vorliegen einer Azo/Hydrazon-Tautomerisierung : mono-N-Acyl-hydrazoessigsäuren werden durch Luftsauerstoff nicht verändert, obwohl sie das Strukturelement $-NH-CH_2-$ enthalten, welches die reduzierte Form eines Hydrazons darstellt.



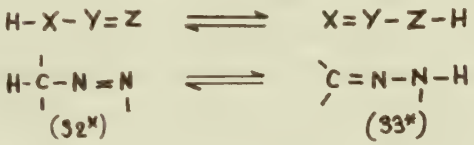
= Carbobenzoxy-,
Acetyl-, Azidoacetyl-

Die Bildung von 33* muss also so formuliert werden :



4.2.1.1.1.Zum Mechanismus der Azo/Hydrazon-Isomerie [1]

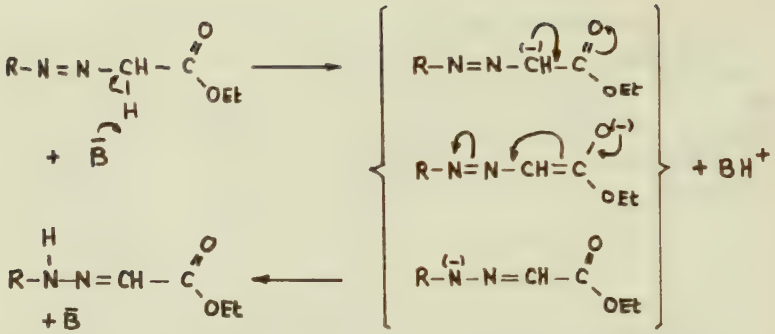
Die Isomerie 32* ⇌ 33* passt gut in das von J.Hine aufgestellte Schema für Verbindungen, bei welchen eine prototrope Tautomerie häufig beobachtet wird (53). Dabei bedeuten X,Y,Z Kohlenstoff- oder Heteroatome.



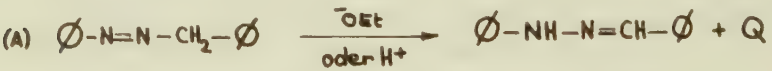
Während für einige Verbindungen dieses Typs (zB. Amidine, Thiosäuren, Azomethine) der Mechanismus genau abgeklärt wurde, finden sich über die Azo/Hydrazonisomerie nur Hinweise darauf, dass sie sowohl säure-, als auch basekatalysiert sein könne (47,49,54,55,56). Wenn man aber berücksichtigt, dass die Methylengruppen in 32* unter dem acidifizierenden Einfluss von zwei starken -I-Substituenten (Azo- und Carbäthoxygruppe) stehen und dass sich die Umlagerung im basischen Milieu des nicht oxidierten Hydrazoessigesters 28* abspielt, drängt sich für unser Beispiel der folgende anionische Mechanismus geradezu auf :

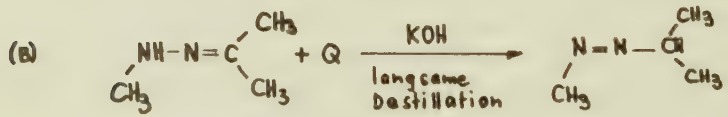
---

1) weitere Literaturzitate in (58,59)

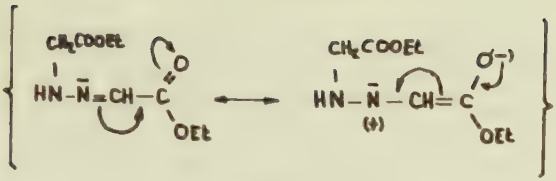


Das Paar Azo/Hydrazon stellt eines der wenigen prototropen Systeme dar, welche in die Tautomeren aufgetrennt werden können (57), doch sind sich die Autoren über die grössere Stabilität des Hydrazons einig. So erfolgt zum Beispiel die Isomerisierung (A) unter starker Wärmeentwicklung (49) und umgekehrt muss im Fall (B) die zur Bildung des Azokörpers erforderliche Energie in Form von Wärme zugeführt werden (56).





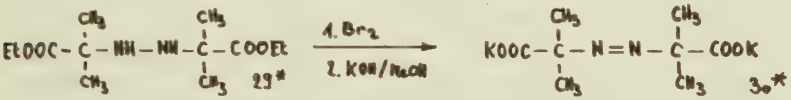
Der Energieunterschied zwischen Azo- und Hydrazonform dürfte im Falle des Azoessigesters noch grösser sein als in (A); denn die Resonanzenergie, die frei wird, wenn die C=N-Doppelbindung in Konjugation mit dem Estercarbonyl tritt, verleiht dem Umlagerungsprodukt 33* eine zusätzliche Stabilität:



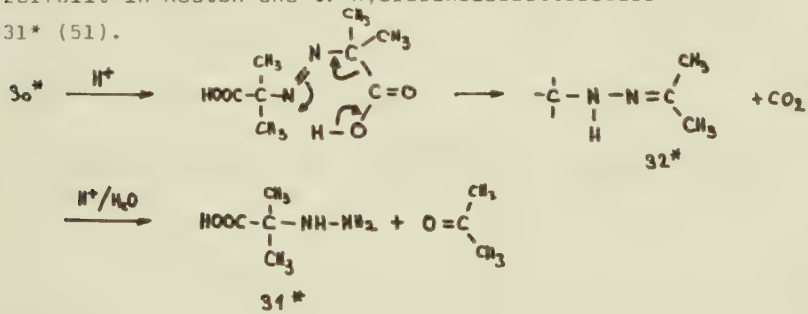
33*

4.2.1.2. Die oxidative Zersetzung der HES

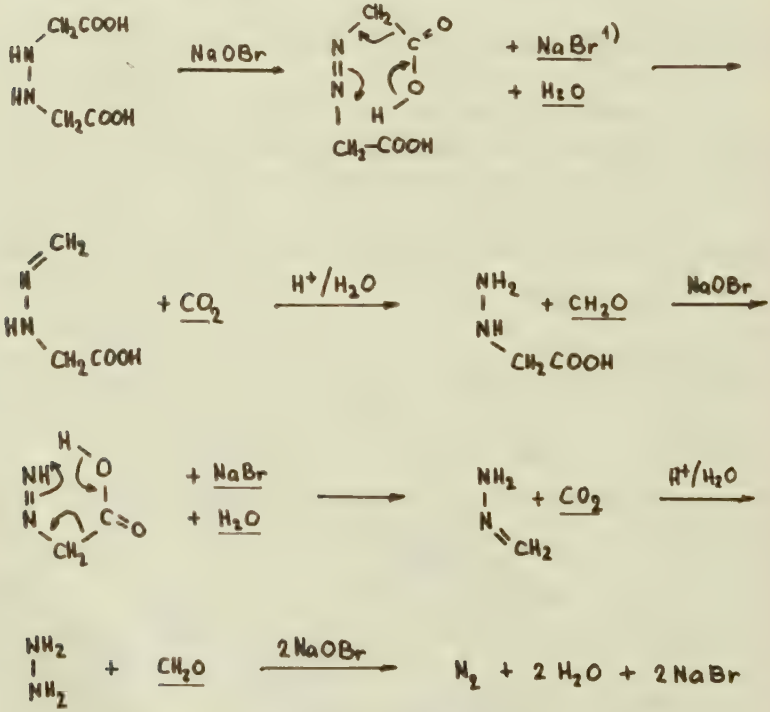
J. Thiele gelangte durch Oxidation und Verseifung des Hydrazoisobuttersäureäthylesters 29* zum di-Kaliumsalz der Azoisobuttersäure 3o*.



Diese Verbindung ist stabil, die Umlagerung in ein Hydrazon ist unmöglich. Uebergiesst man sie jedoch mit verdünnten Säuren, so wird momentan 1 Mol CO_2 abgespalten und das entstehende Dimethylhydrazon zerfällt in Aceton und α-Hydrazinoisobuttersäure 31* (51).

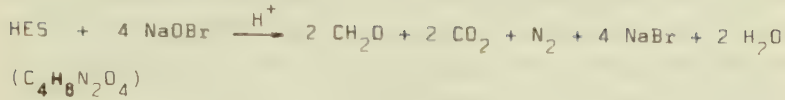


Natürlich konnte der Hydrazoessigester nicht einfach dieser Reaktion unterworfen werden, da er nach der Oxidation ins Hydrazon umgelagert hätte. Oxidiert man aber die HES in saurer Lösung, so spielen sich ähnliche Reaktionen ab wie im Falle der Hydrazoisobuttersäure. Pro Mol HES werden 4 Mole NaOBr verbraucht und gleichzeitig 3 Mole Gas gebildet, nämlich 2 CO_2 und 1 N_2 . Dieses Resultat kann durch den folgenden schematischen Verlauf der Oxidation erklärt werden:



1) die unterstrichenen Partikel nehmen an weiterer Reaktion nicht teil.

und zusammengefasst:



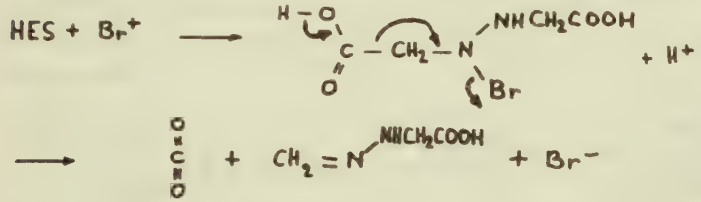
$$HES + 4\ NaOBr \xrightarrow{H^+} 2\ CH_2O + 2\ CO_2 + N_2 + 4\ NaBr + 2\ H_2O$$

$(C_4H_8N_2O_4)$

Unter Vernachlässigung der Analogie zur Hydrazoisobuttersäure kann auch der folgende in das Schema

$$a - b - c - d - X \longrightarrow a - b + c = d + X^- \qquad (98)$$

passende Fragmentierungsmechanismus diskutiert werden:



Falls sich die N-Br-HES vergleichbar rasch bildet wie die Azoessigsäure, wird ihre Fragmentierung in das electrofuge Fragment CO_2, die Formalhydrazinoessigsäure als ungesättigtem Fragment und in das Nucleofug Br^- zur Gesamtreaktion beitragen [1]. Dabei handelt es sich um den bisher nicht beschriebenen Typus einer hydrazonbildenden Fragmentierung.

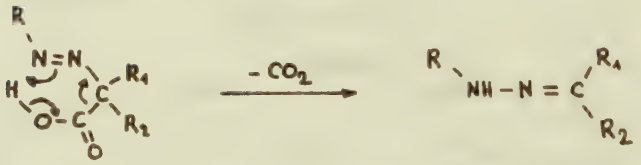
---

1) vgl. die Decarboxylierung von Aminosäuren nach N-Bromierung (99)

Die ganze Reaktionsfolge läuft bei Zimmertemperatur praktisch momentan ab. Der Endpunkt kann nach der Methylrotmethode [1] recht genau bestimmt werden, da der entstehende Formaldehyd in saurer Lösung durch HOBr nur sehr langsam oxidiert wird.

Aufgrund der beiden erläuterten Beispiele lässt sich diese einfache Regel extrapolieren:

> Azokörper mit N-ständiger, substituierter oder unsubstituierter Essigsäuregruppe der allgemeinen Formel 33*, sind in Lösung nicht stabil. Sie decarboxylieren zu den entsprechenden Hydrazonen.



33*

R, R1, R2 = H, Alkyl-

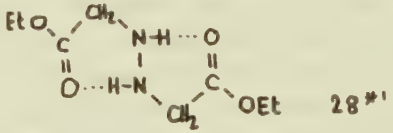
1) Methylrot wird in saurer Lösung durch überschüssiges Hypobromit entfärbt, vgl. (60,61).

4.2.2. Die Acylierbarkeit der Hydrazogruppe

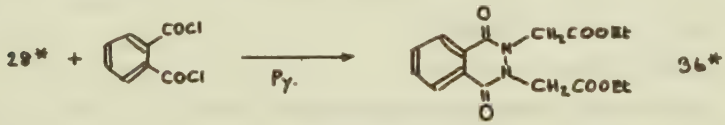
4.2.2.1. Acylierungen des Hydrazoessigesters

Der Hydrazinoessigester 17* erleidet - ähnlich wie die Aminosäureester - Selbstkondensation zu N-N'-Diamino-diketopiperazin 34* und höheren Kondensaten (62):

Wird aber der β- Stickstoff in 17* durch eine weitere Carbäthoxymethylgruppe substituiert, so nimmt die Nucleophilie der Hydrazinogruppe stark ab: Der Hydrazoessigester 28* kann bei niedriger Temperatur über Monate unverändert aufbewahrt werden. Es ist nicht ausgeschlossen, dass zu dieser verminderten Reaktivität die untenstehende Struktur 28*' beiträgt. Hier ist die Hydrazogruppe in ein durch Wasserstoffbrücken zusammengehaltenes System von zwei anellierten Fünfringen eingebettet, sterisch also kaum zugänglich.



Starke Acylierungsmittel überwinden dieses Hindernis. Den N,N'-Dibenzoyl-hydrazoessigester 35* und das entsprechende Phthaloylderivat 36* erhält man durch Umsatz der Säurechloride mit 28* in Pyridin.

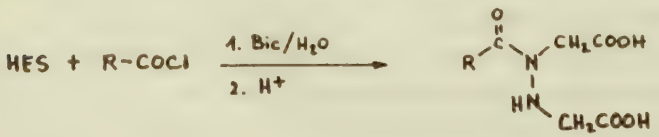


4.2.2.2. Die Acylierung der HES

Auch die Hydrazoessigsäure ist durch Ester nicht N-acylierbar, nicht einmal durch den gelegentlich für Peptidsynthesen verwendeten Cyanmethylester (63). Andere weitverbreitete Acylierungsmittel, wie Dicyclohexylcarbodiimid + RCOOH (64) oder gemischte Anhydride (65), fallen aus der Wahl, weil die zu acylierende Verbindung selbst Carboxylgruppen trägt und deshalb in unerwünschtem Sinn reagieren kann.

Das grösste Hindernis bildet aber die Unlöslichkeit der HES in organischen Lösungsmitteln. Wohl löst sie sich in Ameisensäure und Dimethylsulfoxyd, wird dann aber im ersteren Fall di-N-formyliert, im letzteren sonstwie - vermutlich oxidativ - verändert.

Zur Synthese von Monoacylhydrazoessigsäuren eignet sich die Methode nach Schotten-Baumann (66) am besten, da sie in wässriger Lösung erfolgen kann, worin das Dinatriumsalz der HES natürlich sehr gut löslich ist. Wie man aus der Titrationskurve der HES (S.40) entnimmt, ist bereits bei pH=8-9 die Hydrazogruppe praktisch ungeladen. Daher kann als Base anstelle von NaOH Bicarbonat verwendet werden, was zur Folge hat, dass die Hydrolyse der Säurechloride, wenn auch nicht vermieden, so doch erheblich zurückgedrängt wird .

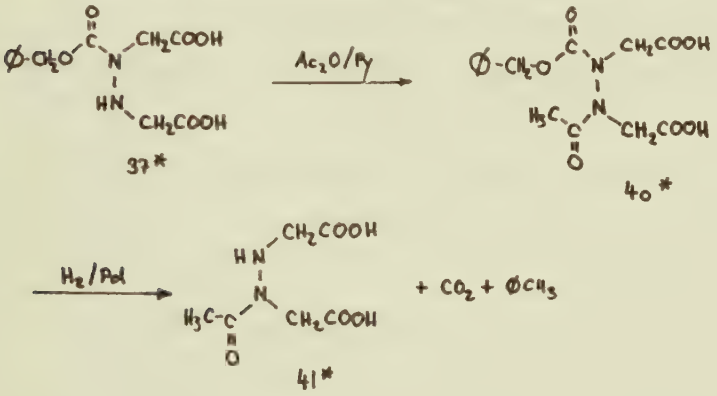


37*: RCO- = Ø-CH₂OCO-

38*: RCO- = N₃CH₂-CO-

39*: RCO- = Ø-CH₂OCO-NH-CH₂-CO-

Es gibt Fälle, in welchen bei Anwendung der oben erwähnten Methode ein Gemisch von mono- und di-acyliertem Produkt entsteht. Hier führt aber der folgende Umweg - er wurde zur Synthese der Monoacetyl-HES 41* erfolgreich angewandt - zum Ziel : Die in reiner, kristalliner Form isolierbare Verbindung 37*, Mono-carbobenzoxy-hydrazoessigsäure, wird am zweiten N mit dem gewünschten Säurerest acyliert und anschliessend einer Reaktion unterworfen, welche den Carbobenzoxyrest selektiv abspaltet (zB. katalyt. Hydrogenolyse (66), HBr/Eisessig (67)) :



37* 40* 41*

4.2.3. N-mono-(Aminoacyl)- und N-Acetyl-N'-aminoacyl-Derivate

bilden die Ausgangsmaterialien für die im Kapitel 5. behandelte Acylwanderung.

Die N-Carboxy-anhydrid-Methode versagt als Mittel zur Aminoacylierung der HES. Dies erinnert an die Schwierigkeit der Aminoacylierung von alkylierten Säurehydraziden (100). Zwei aus der Peptidsynthese bekannte Methoden führten über N-maskierte Aminogruppen zur einfachsten Acyl-aminoacyl-HES, der N-acetyl-N^1-glycyl-hydrazo-

essigsäure 42*, nämlich die Azidoacyl- und die N-Carbobenzoxy-aminoacyl-Methode.

4.2.3.1. Synthese über das Azidoacyl-Derivat

Das Azidoacetylchlorid N_3CH_2COCl (97) zeigt die normalen Säurechlorid-Reaktionen, kann also auch zur N-Acylierung verwendet werden. Die katalytische Hydrierung ist im Labor die praktischste der vier bekannten Methoden [1] zur Überführung von Aziden in Amine (73). Glycinderivate erhält man auf diese Weise aus Azidoacetylverbindungen nach der Gleichung :

$$N{\equiv}N{=}N{-}CH_2CO{-}R \; + \; 2H \xrightarrow{H_2/Pd} H_2N{-}CH_2CO{-}R \; + \; N_2$$

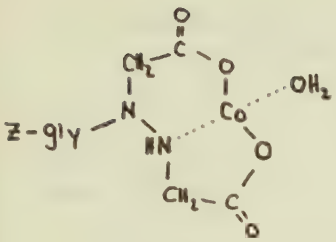
4.2.3.2. Synthese über das Carbobenzoxy-aminoacyl-Derivat

Bei der Synthese der Verbindung 39* muss in Kauf genommen werden, dass erhebliche Mengen des eingesetzten Carbobenzoxy-glycylchlorides hydrolysieren und das Produkt verunreinigen. Glücklicherweise bildet aber die Carbobenzoxy-glycyl-HES mit Co^{++} einen unlöslichen 1:1-Komplex, sodass sie aus dem Gemisch mit Carbobenzoxy-glycin in neutral wässriger Lösung selektiv ausgefällt werden kann.

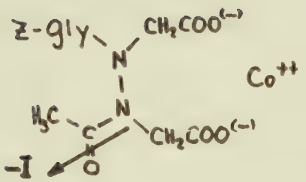
Dass es sich hier tatsächlich um ein Komplexsalz handelt, geht aus der folgenden Beobachtung hervor : Wird die Nucleophilie des mutmasslich koordinativ ans Co^{++}-Ion gebundenen Stickstoffatoms durch Acetylieren herabgesetzt, so entsteht eine Verbindung, die wie ein 'gewöhnliches' Salz in Wasser gut löslich, also dissoziiert ist !

---

1) Reduktion durch AlHg (68), H_2/Kat. (69,7o), HBr/AcOH (71), $Ø_3P$ (72) .



39a* wasserunlöslich [1]



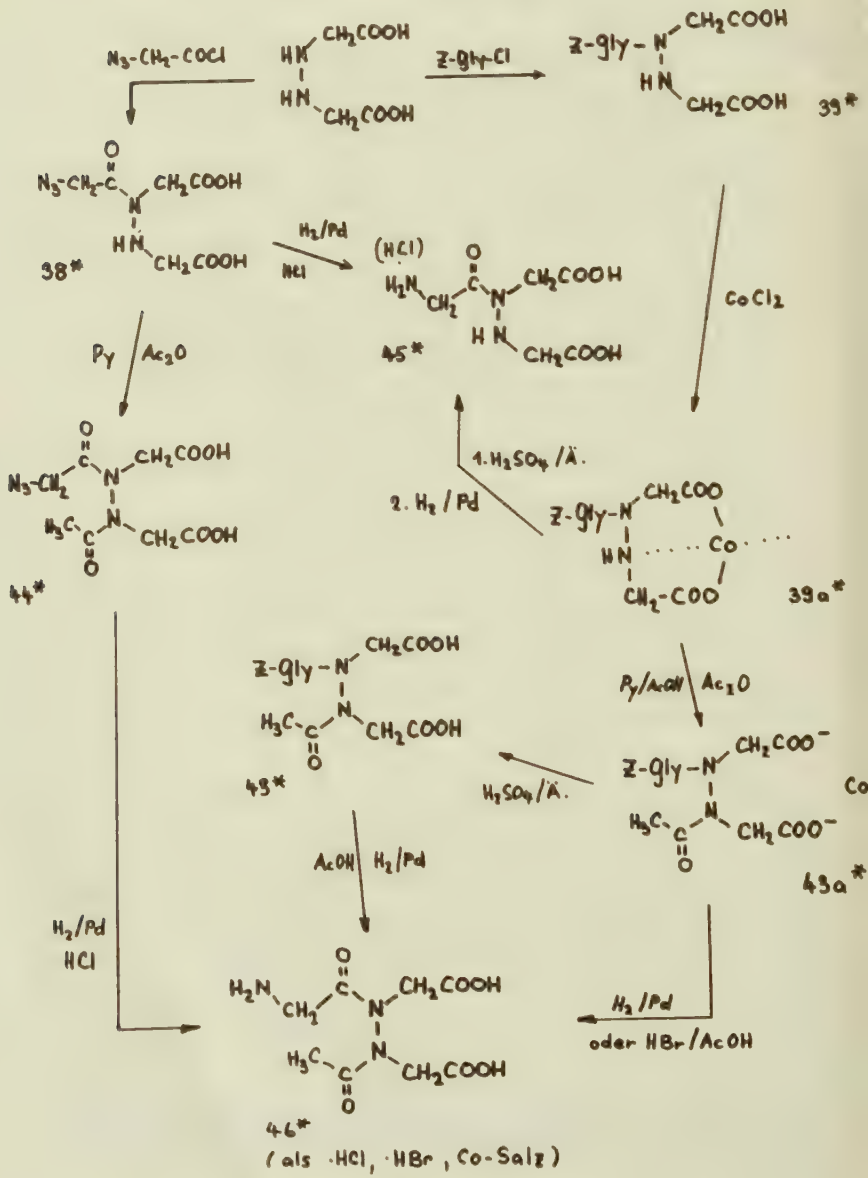
43a* gut wasserlöslich

Der hier abgebildeten Struktur der Verbindung 39a* soll nur illustrativer Charakter zukommen, da Co^{++} ebenso die Koordinationszahl sechs betätigen könnte (37).

---

[1] Z-Gly- = Ø-CH_2OCONHCH_2CO-

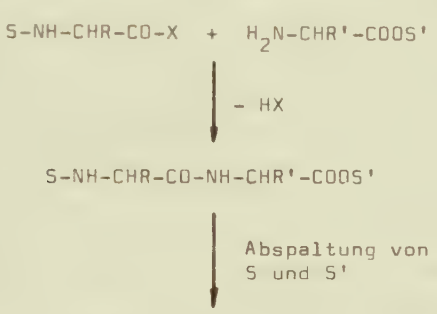
4.2.3.3. Schematische Übersicht über die Synthese von Aminoacyl-hydrazoessigsäuren



5. DIE VERWENDBARKEIT DER HES IN DER PEPTIDCHEMIE

5.1. Fortschritte und Tendenzen in der Peptidsynthese

Die heute zur Synthese von Peptiden verwendeten Methoden fussen fast ausnahmslos auf dem klassischen, hier für ein Dipeptid erläuterten Schema :



(-X = nucleofuge Abgangsgruppe ,
S,S' = Schutzgruppen)

Dass diesen Methoden trotz jahrzehntelanger sukzessiver Verbesserung immer noch Mängel anhaften, erhellt aus den Tendenzen, welche sich in den meisten Publikationen über moderne Peptidsynthese widerspiegeln : Man sucht die idealen S, S' und X ; das ideale X, mit dem sich ohne Nebenreaktionen - insbesondere racemisierungsfrei - acylieren lässt ; die idealen S und S' - unter mildesten, auch grossen Peptiden zuträglichen Bedingungen selektiv abspaltbare Schutzgruppen (93) .

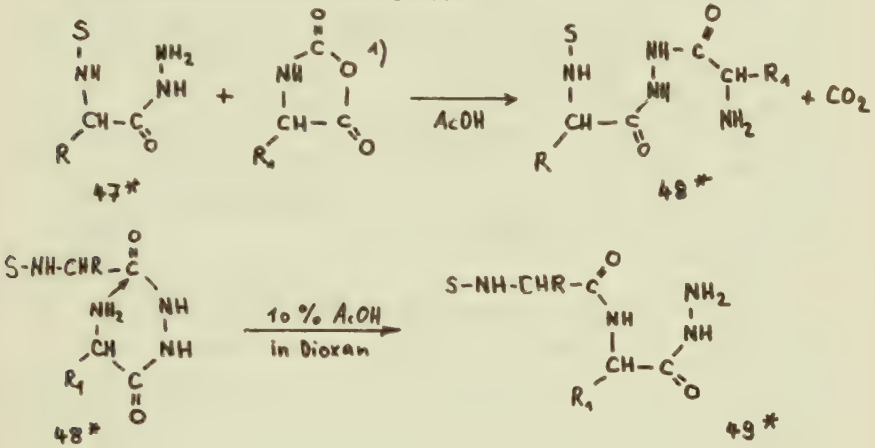
Von diesen auf die Perfektionierung des klassischen Syntheseablaufes zielenden Forschungsrichtungen unterscheiden sich die Untersuchungen von R.B.Merrifield über die 'Solid Phase Peptide Synthesis' (94,93) und von W.Hofer über die Aminodiacylhydrazin-Umlagerung (3) .

In der Merrifield-Methode wird die erste Aminosäure durch Veresterung an ein benzylische Hydroxylgruppen enthaltendes Harz gebunden, die gewünschte Aminosäuresequenz an deren Aminoende nach und nach aufgebaut und zum Schluss das fertige Peptid in einer nur Benzylester spaltenden Reaktion vom Trägerharz abgetrennt. Der Hauptvorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass es sich auf übersichtliche Weise automatisieren lässt (das an den Festkörper gebundene Peptid bleibt immer in demselben Gefäss) . Durch die Verwendung von klassischen X und S ist aber auch die Merrifield-Methode nicht vor Nebenreaktionen gefeit, den Auswirkungen desjenigen Problems, das durch Anwendung der Aminodiacylhydrazin-Umlagerung zu umgehen versucht wird.

5.2. Das Prinzip der Aminodiacylhydrazin-Umlagerung

Bei dieser bereits in der Einleitung erwähnten Synthesemethode wird die zur Knüpfung der Peptidbindung bereitgestellte Freie Energie in zwei Stufen verausgabt: Durch Aminoacylierung eines Akzeptors (Acylaminoacyl-hydrazid 47*) gelangt man zu einem isolierbaren, gut zu reinigenden Zwischenprodukt 48*, welches zum erneut als Akzeptor verwendbaren Acyl-dipeptid-hydrazid 49* umlagert. Dieser Schritt, in dem die Peptidbindung gebildet wird, erfordert nur eine sehr geringe Aktivierungs-

energie; denn die reagierenden Gruppen befinden sich in der günstigsten Konformation in unmittelbarer Nachbarschaft zueinander, die intramolekulare Umlagerung ist also viel wahrscheinlicher als irgendeine intermolekulare Nebenreaktion der Aminogruppe.



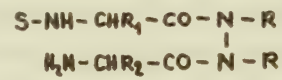
5.3. Die HES als Akzeptor in der Aminodiacylhydrazin-Umlag.

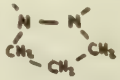
Zwei die Umlagerungsgeschwindigkeit beeinflussende Faktoren und ein Hinweis von H.Niedrich (115) liessen die Hydrazoessigsäure als geeigneten Akzeptor in der Aminodiacylhydrazin-Umlagerung erscheinen (gegenüber der Hydrazinoessigsäure hat die Hydrazoessigsäure dank ihrer Symmetrie den Vorteil, dass nach der 1. Umlagerung wieder ein dem ursprünglichen ähnlicher Akzeptor vorliegt) :

---

1) Aminosäure-N-carboxy-anhydrid, vgl. Abschnitt 4.1.4.

1. N,N'-dialkylierte Aminodiacyl-hydrazine vom Typus



lagern rascher um als die Vergleichsverbindungen mit R= H , das Dimethylderivat 4oo x , die Trimethylenverbindung  2ooo x (2) .

2. Die Umlagerung erfolgt nur unter dem katalytischen Einfluss einer das Strukturelement 2) enthaltenden Säure, als günstigstes Reaktionsmilieu erwies sich 1o% Eisessig in Dioxan (3) .

3. Nach H.Niedrich lagert das N-β-Tosylglycyl-N-α-phenylalanyl-hydrazinoessigester-acetat beim Stehenlassen mit Amberlite IRA 4oo-Acetat-Ionenaustauscher oder in Aetherischer Lösung um, ebenso analoge Verbindungen mit freier Carboxylgruppe (115) .

Beide beschleunigenden Effekte (Alkylsubstituenten, Carboxylgruppe) birgt auch die einfachste Modellverbindung mit HES als Akzeptor, die N-Acetyl-N'-glycyl-hydrazoessigsäure 46* .

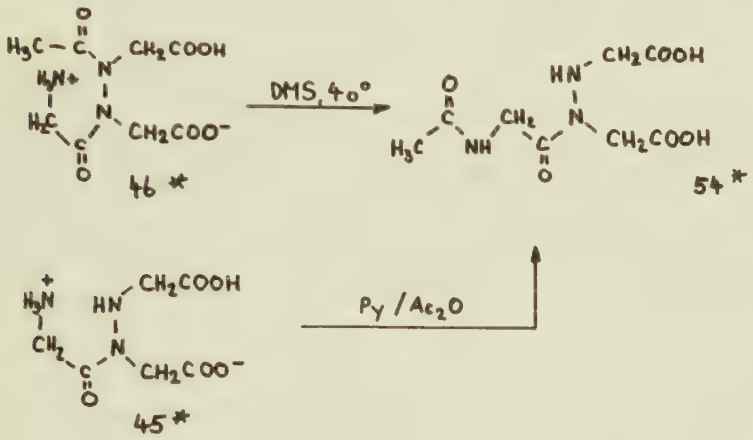
Sie ist sehr gut löslich in Wasser (Zwitterion!), schwach (1o mg/ml bei 4o°) in Dimethylsolfoxyd und unlöslich in den anderen gebräuchlichen Lösungsmitteln.

Während die Verbindung in wässrigen Lösungen verschiedener H^+-Konzentrationen (pH 2 - 12) bei 4o° über 14 Stunden stabil bleibt, lagert sie in Dimethylsulfoxyd

---

2) s. Fussnote S.8

bei derselben Temperatur in einer der Aminodiacylhydrazin-Umlagerung ähnlichen Reaktion zur Acetyl-glycyl-HES um :



Dieselbe Verbindung - ihre Identität mit 54* wurde durch Dünnschichtchromatographie bewiesen - erhält man auch beim Acetylieren von Glycyl-hydrazoessigsäure 45*. Sie unterscheidet sich deutlich von den Ausgangsmaterialien 45* und 46* im Rf-Wert (er ist in n-Butanol/ EtOH/ H_2O/konz.NH_3 - Systemen ca 1.2 - 1.5 mal grösser) , im Verhalten gegenüber der Ninhydrinreaktion [1](da keine NH_2-Gruppe mehr vorhanden, ist sie negativ), sowie der Tolidinreaktion [1](Substanzen -wie 45* und 54*- mit Hydrazid-NH erzeugen stark dunkelblaue Flecke, mit Aminogruppen -wie 46*- blassgraue) .

Im Verlaufe der Umlagerung verschwindet in der Titrationskurve ein Puffergebiet um pH 8 , während sich im

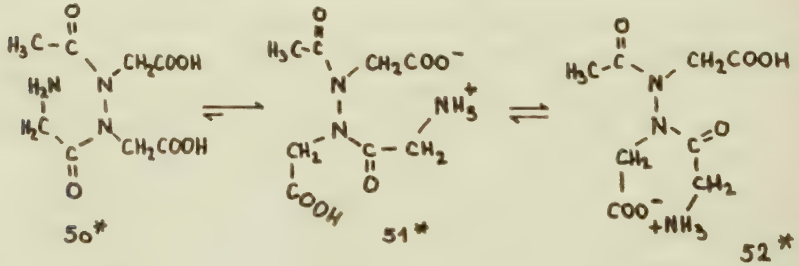
---

1) s. experimenteller Teil S.78

gleichen Masse die Pufferzone zwischen pH 3 und 5 verbreitert. Diese Beobachtung bestätigt den aus 46* ⟶ 54* vorauszusehenden Protonentransfer von einer Amino-[2] zu einer Carboxylatgruppe.

Die Umlagerung verläuft nicht einheitlich. In einem aus Dünnschichtchromatogrammen abgeschätzten Anteil von 5-10% des Hauptproduktes entsteht eine weitere ninhydrinnegative und tolidinpositive Säure (Indikatorreaktion [1]). Dieser Prozentsatz nähert sich bei einer Umlagerungstemperatur von 40° der unteren, bei 60° der oberen Grenze.

Die unerwartet langsame Umlagerung (nach 10 h bei 40° ist noch wenig Ausgangsmaterial vorhanden) mag auf den folgenden Effekt zurückzuführen sein :
Die Umlagerung erfordert eine syn-periplanare Konformation 50* der Carboxymethylgruppen, da die Aminogruppe nur so in die Nähe des electrophilen Carbonyls gelangt.



Die Konformationen 51* und 52* scheinen aber günstiger, da die Aminogruppe - wie aus Untersuchungen an

---

2) der pK' der Aminogruppe im Glycyl-glycin zB. beträgt 8.13 (113)

Peptiden hervorgeht (95) - die Tendenz hat, mit einer der Carboxylgruppen ein inneres Salz zu bilden.

Die Umlagerungsfähigkeit der Verbindung 46* macht es sinnvoll, dieselbe Reaktion bei N-Acylamino-N'-aminoacyl-hydrazoessigsäuren zu untersuchen und auf ihre Verwendbarkeit in Peptidsynthesen zu prüfen. Es ist jedoch zweifelhaft, ob die Hydrazoessigsäure gegenüber dem bewährten (116) Akzeptor Hydrazin Vorteile bringen wird.

EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeines

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Block bestimmt und sind unkorrigiert.

Die Analysenpräparate wurden, sofern nicht anders vermerkt, bei einer um mindestens 40° unterhalb des Schmelzpunktes liegenden Temperatur und 0.05 - 0.005 Torr während 14 - 16 h über P_2O_5 getrocknet. Die Analysenwerte wurden in verdankenswerter Weise von Herrn Thommen im Mikrolabor des Inst. für org. Chemie bestimmt.

Die verwendeten Lösungsmittel waren von handelsüblicher Qualität ('puriss' und 'purum', Fluka AG, Buchs/CH) und - falls mit 'abs.' bezeichnet - nach gängigen Methoden (83) absolutiert worden.

Die Angaben über Dünnschichtchromatogramme (DC) beziehen sich auf die Ausführungsform von M.Brenner et al (84) mit Kieselgel G Merck AG (+ ZnS als UV-Indikator) als Träger; wobei a/r den Rf-Wert r einer Substanz bei Verwendung des Fliessmittels a bedeutet.

Fliessmittel (jeweils v:v):

a $CHCl_3$: MeOH / 9:1
b $CHCl_3$: MeOH / 2:1
c Bz : EE / 5:1
d $CHCl_3$: MeOH / 2:1
e PrOH : H_2O / 7:3
f $CHCl_3$: iso-PrOH / 10:1
g Bz : Heptan / 10:1
h n-BuOH : EtOH : konz.NH_3: H_2O / 4:4:1:3
i do. / 4:4:1:1

Die Ansprache der Substanzflecken auf die untenstehenden Nachweismethoden wurden mit den folgenden Prädikaten versehen : - negativ, (-) zweifelhaft, (+) schwach positiv, + positiv, ++ stark positiv .

Nachweismethoden (vgl. (85)):

UV : Absorption bei 254 nm
Tol.: J_2/Tolidin-Reaktion (86)[1)]
Ninh.: Ninhydrinreaktion (1o9)
Ind.: Indikatorreaktion auf Säuren[2)]

Die Lage der wichtigsten Infrarot-Absorptionsbanden (IR) ist in Wellenzahlen/cm den betreffenden Chromophoren zugeordnet (zB. COO 1741 stark) .

Die chemischen Verschiebungen im NMR-Spektrum wurden auf einem Varian A-6o mit Tetramethylsilan als internem Standard bei T = 38 ∓ 2° durch Herrn K.Aegerter, dem an dieser Stelle herzlich gedankt sei, im Institut für org. Chemie der Uni Basel bestimmt. Sie sind in cps ausgedrückt, die Kopplungskonstanten J in Hertz.

Abkürzungen:

Py	= Pyridin	DMF	=Dimethylformamid
Ac	= Acetyl	THF	= Tetrahydrofuran
iV.	= im Vakuum	EE	= Essigester
R	= Rückstand	Bz	= Benzol
N	= Niederschlag	Æ	=Aether
HES	= Hydrazoessigsäure		

1) Anstatt zu chlorieren,wurde mit mit einer ca 3%-igen $J_2/CHCl_3$-Lösung besprüht.

2) 4o mg Bromkresolpurpur in loo ml 96% EtOH lösen und o.1 n NaOH zutropfen, bis grün. Säuren bilden gelbe Flecken auf blauem Untergrund.

2. SYNTHESEVORSCHRIFTEN

N,N-Hydrazino-diessigsäure 5*

Nach Th.Curtius (24). Aus H_2O Smp. 174-5° (Lit. 166-7°).

		C	H	N
$C_4H_8N_2O_4$	ber.	32.43	5.44	18.91
(148)	gef.	32.62	5.66	18.95

Hydrazo-isobuttersäure 6*

Nach J.Thiele (13). Aus H_2O Smp. 217-9° (Lit. 223-4°) .

Hydrazomethan-dinatriumsulfonat 9*

Nach F.Raschig (17). Ausbeute 92%. Aus 5o% ETOH kubische Kristalle, Zerspt. 2oo° .

		C	H	N
$C_2H_6N_2O_6S_2Na_2 \cdot 1H_2O$	ber.	8.52	2.84	9.93
(282)	gef.	8.64	3.22	1o.oo

Sehr gut wasserlöslich, reduziert MnO_4^-, Bromwasser, Tollens-reagens.

IR: (KBr-Pille) NH 3258 scharf, CH_2 299o, H_2O 348o .

Dicyanomethyl-hexahydro-tetrazin 1o*

Eine frisch bereitete Lösung von 18o g (63o mM) 9* in 33oml Wasser wird zusammen mit 1oo g (15oo mM) KCN im Kutscher-Steudel-Apparat während 24 h mit Aether extrahiert. Das gelbe Oel, das beim Abdampfen des Aethers zurückbleibt, wiegt 12.5 g . Davon werden 1.4 g mit 2 ml Eisessig versetzt, worauf sofort das 1o* auskristallisiert (o.68 g) . Aus ETOH:H_2O/5:3 kubische Krist. Smp. 2o8-9°, sublmiert bei 19o° und Normaldruck.

DC: b/o.65 d/o.9o e/o.66 (Tol. +)

IR: (KBr-Pille) NH 318o scharf, CH_2 scharf 298o,294o,29oo, 2855, ? 273o, CN 2235 .

NMR: (D-DMS) CH_2CN 224,N-CH_2N 223 J=7 , NH 254 J=7, .

Molekulargewicht massenspektrographisch 166

		C	H	N
$C_6H_{1o}N_6$	ber.	43.36	6.o7	5o.57
(166)	gef.	43.77	5.62	51.19

Tetracyanomethyl-hexahydrotetrazin 11*

97o mg des in 1o erhaltenen Oels werden in wenig 2n HCl gelöst, mit Äther überschichtet und geschüttelt. Dabei bilden sich in der HCl-Phase Krist. von 11* (32o mg). Aus Aceton/Petroläther dolchförmige Kristalle Smp. 197-9°.

DC: b/o.85 d/o.95 (Tol. - , beim Besprühen mit in k. H_2SO_4 gelöstem $KMnO_4$: farbloser Fleck).

IR:(KBr) CH_2 29oo,297o,296o, CN 225o, ? 17oo .

NMR: (D-DMS) CH_2CN 243 , N-CH_2N 238

		C	H	N
$C_{1o}H_{12}N_8$	ber.	49.17	4.95	45.88
(244)	gef.	49.22	5.1o	45.77

Molekulargewicht massenspektrometrisch : 244

s-Dibenzoylhydrazin

Nach (19) . Smp. 244-5° .

Dibenzoylhydrazin-mono-Na-salz 12*

Nach B.Stollé (74). Ausbeute quant., gelbe Krist.

Dibenzoylhydrazin-monoessigsäure 13*

26.2 g (1oo mM) 12* werden mit 2o ml 1 n NaOH in 1ooo ml Wasser gelöst. Auf dem Dampfbad (85-9o°) wird unter Rühren eine mit K_2CO_3 neutralisierte Lösung von 57 g $ClCH_2COOH$ (6oo mM) in ca 1oo ml H_2O zugegeben und immer soviel konz. NaOH zugetropft, dass das pH zwischen 8.9 und 1o.5 bleibt (pH-Meter, bei pH = 9.8 fällt Dibenzoylhydrazin aus). Nach 18 h (61o mM NaOH verbraucht) bleibt das pH bei 1o.4 kno-

stant. Wenig farblose Krist.,Diphenylfurodiazol, werden abgesaugt. Beim Neutralisieren fallen 11.3 g Dibenzoylhydrazin (43% des eingesetzten) wieder aus. Das Filtrat wird iV. auf ca 3oo ml eingeengt und mit 3o ml k.HCl kongosauer gestellt, wobei ein klebriger Niederschlag ausfällt, der beim Behandeln mit Wasser fest wird (7.3 g, 4o%).
Aus H_2O:EtOH/1o:1 Smp. 18o-1°.
Aequivalentgewicht durch Titration : 31o (ber. 298)
DC: a/o.35 b/o.25 (UV +,Tol. (+))
IR: (KBr-Pille) NH 326o, COOH 175o, CON 1645 breit .
NMR: (D-DMS) ar H um 45o, CH_2 265, COOH 678 .

		C	H
$C_{16}H_{14}N_2O_4$	ber.	64.42	4.73
(298)	gef.	64.44	4.8o

Dibenzoylhydrazin-monoessigester

Man erhitzt 5.5 g (21 mM) 12* mit einem ca 2o-fachen Ueberschuss an Chloressigester im Bombenrohr auf 13o°, wäscht die braune Masse auf einem Filter mit Wasser und H_2O und kocht sie mit 12o ml abs.EtOH , wobei Nacl zurückbleibt.
Beim Kühlen und Einengen fallen 1.25g Dibenzoylhydrazin aus. Die zur Trockne eingedampfte Mutterlauge enthält 4.6 g eines gelben, mit Krist. durchsetzten Oels. Nach zweimaligem Umkristallisieren werden 1.7 g (25%) reiner Dibenzoylhydrazin-monoessigester gewonnen. Farblose,prismatische Krist.
Smp. 1o6-8°. (Als Nebenprodukt fällt in erheblichen Menge Diphenyl-furodiazol an).
DC: c/o.25 (Tol. (+))
IR: NH 323o, COO 1748, CONH 1679, CON 165o .
NMR: ($CDCl_3$) ar H 435-465, NCH_2 277.5, CCH_2 449 J=7, CH_3 74 J=7 .

		C	H
$C_{18}H_{18}N_2O_4$	ber.	66.24	5.56
(326)	gef.	65.99	5.69

β-N-Benzoylhydrazinoessigester 16*

Man suspendiert 3.o8 g (2o mM) 17a* in 5o ml abs.Py , rührt, versetzt mit 2.3 ml (2o mM) ØCOCl, engt nach 15 h auf wenige ml ein, saugt vom Py·HCl ab und nimmt das Filtrat in 2oo ml Essigester auf. Nach dem Ausschütteln mit je 15 ml 5n HCl, 2n HCl, 2n HCl, 1o% Hydrogencarbonat, H_2O, wird mit Na_2SO_4 getrocknet, iV. eingeengt und gekühlt: Krist. 3.3 g 74% . Umkristallisation aus DMF/H_2O gibt wenig Dibenzoylhydrazin-monoessigester Smp.1o6-8° (Misch-Smp. mit authentischem Produkt : 1o5-8°); aus n-Butylacetat faserige Krist. von 16*, Smp. 99-1oo° . Löslich in EtOH,$CHCl_3$, n-Bu-acetat, DMF, unlöslich in H_2O, Aether, Petroläther. Bildet keine Hydrazone.

DC: b/o.81 (UV +, Tol. +)

IR: (KBr) NH 3245,321o, COO 1733, CON 1618,1548.

NMR: ($CDCl_3$) CONH 516, ar H 43o-475, CNH 28o breit, CCH_2 252 J=7, NCH_2 224 J=7, CH_3 74 J=7 .

		C	H	N
$C_{11}H_{14}N_2O_3$	ber.	59.45	6.35	12.6o
(222)	gef.	59.44	6.51	12.79

Hydrazinoessigester-hydrochlorid 17a*

Man schüttelt 22.8 g (2oo mM) Diazoessigester mit 12 g (3oomM) NaOH in 12o ml H_2O während 18 h, fügt der gelben Lösung bei o-1o° während 4 h unter Rühren 1 kg 2.3% NaHg (1ooo mM) zu, säuert die jetzt farblose Lösung mit HCl schwach an, engt sie zur Trockne ein, kocht sie am Rückfluss 1/2 h mit 75 ml abs.EtOH + 75 ml ges. abs. EtOH/HCl und filtriert vom NaCL ab. Beim Kühlen des Filtrats fällt 17a* aus. Aus abs.EtOH 17 g (55%) seidig glänzende Plättchen, Smp. 15o-1°(Lit. 152° (26)). Löslich in H_2O, warmem EtOH . Aequivalentgewicht durch Titration : 148 (ber. 154)

DC: d/o.5o e/o.71 (Tol. ++, Ninh. +)

		C	H
$C_4H_{11}N_2O_2Cl$	ber.	31.o7	7.17
(154)	gef.	31.28	7.27

p-Nitrobenzal-hydrazinoessigester 18*

Man löst 1.7 g (11 mM) 17a* in wenig EtOH/H_2O , puffert mit 1.o g (12.2 mM) Na-Acetat, fügt 1.68 g (11.1 mM) p-Nitrobenzaldehyd in 2o ml EtOH zu, schüttelt 1 h und vervollständigt die Fällung durch Zugabe von 3o ml H_2O. Es wird aus EtOH/H_2O 2:1 umkristallisiert (2.25 g, 81%). Zitronengelbe, haarartige Nadeln Smp. 137-8°. Unlöslich in Wasser.

DC: b/o.86 (UV ++)

		C	H	N
$C_{11}H_{13}N_3O_4$	ber.	52.58	5.22	16.73
(251)	gef.	52.72	5.39	16.74

Benzoyl-p-NO_2-benzalhydrazinoessigester 2o*

1.o4 g (4mM) 18* werden in 2o ml Py gelöst, tropfenweise mit o.44 ml (o.46 mM) Benzoylchlorid versetzt und 14 h gerührt. Man entfernt das Py iV.,wäscht den R. mit 3o ml o.5 n HCl und kristallisiert aus EtOH um.(1.o7 g, 75%). Schwach gelbe ,glänzende Blättchen, Smp. 14o-1° .

		C	H	N
$C_{18}H_{17}N_3O_5$	ber.	6o.84	4.82	11.83
(355)	gef.	61.o8	4.93	12.o6

o-Hydroxybenzal-hydrazinoessigester 19*

3.o8 g (2o mM) 17a* werden in 15 ml DMF + 6 ml H_2O gelöst, mit 2.72 g (2o mM) Na-Acetat gepuffert und mit 2.1 ml Salicylaldehyd (2o mM) - in wenig DMF gelöst - versetzt. Nach 16 h fällt man mit 3o ml H_2O und kristallisiert das Hydrazon aus 5o% EtOH um (2.8 g, 64%) .Schwach gelbliche Plättchen Smp. 52-3° . Leicht löslich in CH_2Cl_2, löslich in EtOH, unlöslich in H_2O .

		C	H	N
$C_{11}H_{14}N_2O_3$	ber.	59.45	6.35	12.6o
(222)	gef.	59.15	6.51	12.96

O,N-Dibenzoyl-o-hydroxybenzal-hydrazinoessigester 21*

Man rührt o.4 g (1.8 mM) 19* zusammen mit o.7 ml (7.2 mM) ØCOCl in 4 ml Py + 3 ml THF während 6 h, verdünnt mit H_2O auf 2o ml und saugt die Kristalle ab (o.6 g, 78%). Aus 8o% EtOH dünne,nadelartige Prismen Smp. 121-2°.

IR: (CH_2Cl_2) COOET 174o, COOØ 1675, CON 16oo, C=N 157o .

		C	H	N
$C_{25}H_{22}N_2O_5$	ber.	69.75	5.15	6.51
(43o)	gef.	69.84	5.31	6.56

Glyoxylsäure-phenylhydrazon 22*

Man löst 11.9 g (11o mM) Phenylhydrazin in 25 ml H_2O, neutralisiert mit HCl, versetzt unter Kühlen mit 9.2 g (1oo mM) Glyoxylsäure-monohydrat in 5o ml H_2O, saugt nach 2o min den gelbbraunen N. ab und kristallisiert aus H_2O um. Smp. 137-4o° (Lit. 137° (11o)), Zers. Wird braun beim Stehen.

IR: (KBr-Pille) NH 3245, COOH 165o, C=N 16oo ? 153o .

		C	H	N
$C_8H_8N_2O_2$	ber.	58.53	4.91	17.o7
(164)	gef.	58.8o	5.o7	16.94

Hydrazinoessigester-glyoxylsäurehydrazon 23*

Man neutralisiert eine Lösung von 14.6 g (5o mM) Glyoxylsäure-monohydrat in 1o ml H_2O mit 5 ml 1o n KOH auf Methylrot, tropft während 2o min eine Lösung von 7.7 g (5o mM) Hydrazinoessigesterhydrochlorid in 25 ml H_2O (mit Methylrot auf pH 6 eingestellt) bei o-1o° zu und neutralisiert die freiwerdende HCl mit 1o n KOH auf Methylrot (Verbrauch 94%). Nach weiteren 2o min Rühren bei ZT. engt man die Lösung bei 3o° iV. ein, stellt mit k.H_2SO_4 kongosauer und extrahiert mit 2 x 25o ml EE . Man dampft ein und kristallisiert aus H_2O um (6.7 g, 77%). Smp. 88-9o° . Bei ZT. nach Wochen, beim Erwärmen rasche Zersetzung zu einem braunen Harz .

DC: e/o.47 b/o.1o (Tol. ++)

IR: ($MeCl_2$) ? 369o, NH 342o, COO 1745, COOH 17oo, C=N 1575 .

		C	H
$C_6H_{1o}N_2O_4$	ber.	41.38	5.79
(174)	gef.	41.5o	5.86

Hydrazinoessigester-glyoxylsäuremethylesterhydrazon 24*

Man löst 3.7 g (21.3 mM) rohes 23* in abs. Dioxan, versetzt mit einer ätherischen Diazomethanlösung (75) bis keine N_2-Entwicklung mehr festzustellen ist, engt ein und lässt das rote Oel im Kühlschrank kristallisieren. Aus H_2O 2.9 g (73%) rhombische und rechteckige Plättchen, Smp. 66-8° . Leicht löslich in EtOH, heissem Wasser, schwach löslich in kaltem Wasser.

DC: g/o.oo f/o.79 b/o.78 e/o.69 (Tol. ++)

IR: ($MeCl_2$) ? 368o, NH 342o, COOEt 174o, COOMe 17o8, C=N 157o . s. auch Seite 56 .

		C	H	N
$C_7H_{12}N_2O_4$	ber.	44.68	6.43	14.9o
(188)	gef.	44.84	6.53	15.o6

Hydrazoessigsäure 1*

Man löst 56.2 g (6oo mM) Glyoxylsäure-monohydrat (purum Fluka) in möglichst wenig warmem Wasser und neutralisiert unter Kühlen mit konz. KOH (6oo mM) auf Methylrot, tropft bei o-1o° eine Lösung von 88 g (57o mM) 17a* in 12o ml H_2O (mit Me-Rot auf pH ca 6 eingestellt) zu und verfolgt die Reaktion anhand der freigesetzten HCl titrimetrisch (Verbrauch von ca 5o ml 1o n KOH). Man hydriert das Hydrazon bei o-1o° mit 1.5 kg (15oo mM) NaHg (111) während 4 h, wobei das pH kontrolliert (pH-Meter oder Mimosa-Papier) und durch Zusatz von insgesamt 1.4 Val Dowex-5o/H^+-Form unter 1o-11 gehalten wird. Kann mit dem Hydroxamsäuretest (112) noch unverseifter Ester nachgewiesen werden, so erhitzt man

das Reaktionsgemisch unter N_2 kurz auf ca 9o°, bis der Test negativ ausfällt. Man neutralisiert mit einem Ionenaustauscher (H^+-Form) auf pH = 5 und engt unter N_2 iV. bis zur beginnenden Kristallisation ein. Die Hydrazoessigsäure kristallisiert nach Ansäuern mit konz. HCl auf pH = 3 und Zusatz von 1/5 Vol. EtOH. Nach Umkrist. aus H_2O (unter N_2, Temperaturen über 7o° vermeiden) 69 g (8o%) vom Smp. 147-9°(Zers.) . Ueber N-Carboxy-anhydrid gereinigt : Smp. 156-8° (Zers.). Unlöslich in Ae., DMF,AcOH, THF,Dioxan etc.

Löslich in 1 ml		22°	6o°
	H_2O	6o mg	17o mg
	DMS	ca o mg	25 mg

DC: e/a.2o (Ninh. + : gelb-orange, Tol. + , Ind. +)

IR: (KBr) NH 323o, NH_2^+ 3285,3145, COOH 172o, COO^- 161o breit .

NMR: (D-DMS) NH + COOH 523, CH_2 2o7 .

		C	H	N
$C_4H_8N_2O_4$	ber.	32.43	5.41	18.91
(148)	gef.	32.33	5.56	19.13

Glycinamid-hydrazoacetat 25*

Man löst 13.35 g (9o.1 mM) 1* und 6.67 g (9o.1 mM) Glycinamid in 2o ml N_2-gesättigtem H_2O, dampft bei 3o ° iV. ein, impft an und setzt EtOH zu. Rechteckige Plättchen und Prismen Smp. 137-8° (Zers.), 15.o g (75%) .

		C	H	N
$C_6H_{14}N_4O_5$	ber.	32.43	6.35	25.22
(222)	gef.	32.67	6.48	25.26

Hydrazoessigsäure-kupferkomplex 27*

Man löst 3oo mg (1.2 mM) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ in 1.5 ml Wasser, versetzt mit einer Lösung von 148 mg (1mM) 1* in 1 ml H_2O und hält das pH durch Zusatz von ca 1.8 ml 1 n NaOH auf pH 2.5 (Thymolblau). Der blaue, amorphe N. wird abgesaugt, mit wenig H_2O gewaschen und im Exsikkator über konz. H_2SO_4 getrocknet (2o5 mg, 9o%). Unlöslich in H_2O. Auf gleiche Weise erhält man auch die Co^{++}- und Ni^{++}-Komplexe.

IR: (KBr-Pille) H_2O 345o breit, NH 322o, COO^- 163o .

		C	H
$C_4H_8N_2O_5Cu + 1H_2O$	ber.	21.11	3.54
(228)	gef.	21.42	3.68

Zerlegung des Komplexes : Man schlämmt 228 mg (1 mM) 27* in 5 ml H_2O auf , bläst während ½ h H_2S durch und filtriert vom CuS ab. Das Filtrat hinterlässt nach dem Einengen iV. 145 mg (98%) rohe HES vom Smp. 144° (Zers.) .

Hydrazoessigester-oxalat 28a*

Man löst 4.o g (21.3 mM) 24* in wenig MeOH, verseift mit 5o ml (5o mM) 1 m KOH in MeOH (braune Lösung mit braunem N.), engt iV. auf ca 3o ml ein, verdünnt mit 2o ml H_2O und hydriert die braunrote Lösung mit 55 g 3% NaHg (111) (71.5mM) bis zur Entfärbung (ca 3½ h). Man neutralisiert mit konz. HCl , dampft iV. zur Trockne ein, verestert durch ½-stündiges Kochen mit 25 ml abs.EtOH + 25 ml ges.HCl in EtOH und saugt von den anorg. Salzen ab . Aus dem nach dem Einengen zurückbleibenden Oel wird die Base mit ges. Hydrogencarbonatlösung freigesetzt und mit 4 x 25o ml Aether extrahiert. Man versetzt die Extrakte mit 1oo ml einer ges. Oxalsäurelösung in Aether (1.4 g, 16 mM) und saugt das sofort kristallisierende Oxalat ab. Aus n-Propanol Prismen und Nadeln (2.4 g, 39%) Smp. 1o8-1o° . Sehr gut löslich in H_2O, mässig in EtOH .

DC: a/o.7o b/o.85 (Tol. ++)

IR: (Base mit Hydrogencarbonat freigesetzt und in $MeCl_2$ aufgenommen) NH 368o (?), CH_2,CH_3 292o, COO 1728, ? 16oo .

NMR: Oxalat (D-DMS) NH + COOH 544, CCH_2 248 J=7, NCH_2 2o3, CH_3 73 .

Base (CCl_4) CCH_2 + NH 248, NCH_2 2o3, CH_3 75 J=7 .

		C	H	N
$C_{1o}H_{18}N_2O_8$	ber.	4o.81	6.17	9.52
(294)	gef.	41.23	6.31	9.68

Hydrazoessigsäure-diäthylester 28*

Man verestert die zur Trockne eingedampften Mutterlaugen aus 1* mit ges. EtOH/HCl, engt das Reaktionsgemisch ein, löst den gelben, öligen R. in $CHCl_3$ und versetzt unter Eiskühlung mit einem Überschuss an NH_3-gesättigtem $CHCl_3$, worauf NH_4Cl ausfällt und z.Teil abfiltriert werden kann. 28* wird aus dem Filtrat am Hochvakuum herausdestilliert. Schwach gelbliche, zähe Flüssigkeit, Kp. 104-5°/0.5 mm .Unter N_2 bei -10° längere Zeit beständig. (An der Luft Verfärbung und Ausscheidung von 33*).

DC: wie 28a*

IR,NMR: s. 28a*

		C	H	N
$C_8H_{16}N_2O_4$	ber.	47.05	7.90	13.72
(204)	gef.	46.70	8.05	13.49

HES-Monoäthylester 22*

Man mischt 0.043 ml $SOCl_2$ (0.6 mM) mit 2 ml abs. EtOH, gibt bei -10° 148 mg (1mM) HES zu, rührt nach Entfernen des Kühlbades während 3 h und entfernt die flüchtigen Anteile iV. Das Hauptprodukt ist im DC (e/0.45) gut zu unterscheiden vom Ausgangsmaterial (e/0.20) und vom Diester (e/0.70) und ist identisch mit dem ZP, das bei saurer Hydrolyse des 28a* auftritt.

Hydrazinoessigester-glyoxylsäureäthylester-hydrazon 33*

Man lässt 28* unter Luftzutritt 2 Wochen stehen und erhält kristallines 33*, das durch Waschen mit Ä.vom Oel befreit und aus H_2O umkristallisiert wird. Grosse rhomboedrische Kristalle, Smp. 59-9,5° .

IR: s. Seite 56

		C	H
$C_8H_{14}N_2O_4$	ber.	47.52	6.98
(202)	gef.	47.25	6.92

Hydrazo-acethydrazid 3o*

Man löst 28* in abs.EtOH , versetzt mit einem ca 1o-fachen Überschuss an 95% Hydrazin und lässt 24 h stehen. Nach Entfernen der flüchtigen Anteile iV. kristallisiert das Dihydrazid und kann aus DMF (Prismen,Stäbchen,Smp. 131-6°) oder 95% EtOH (Rhomboeder,Smp. 126-3o°) umkristallisiert werden. Die beiden Produkte sind chrom. identisch.

DC: e/o.23 (Tol. ++)

		C	H	N
$C_4H_{12}N_6O_2$	ber.	27.27	6.87	47.71
(176)	gef.	27.25	6.79	47.73

N-Carboxy-anhydrid der Hydrazoessigsäure 31*

Man suspendiert 298 mg (2 mM) HES in 15 ml abs. Dioxan, leitet Phosgen durch, bis alle HES gelöst ist (15 min) und entfernt das überschüssige ClCOCl durch durchblasen von trockenem N_2 (2 h). Das 31* kann nicht isoliert werden (Braunfärbung beim Einengen). Versetzt man die Stammlösung mit H_2O, so entsteht HES (Smp. 156-8° !), mit abs. EtOH entsteht 28* (DC: a/o.7o b/o.85) als Hauptprodukt.

N,N'-Phthaloyl-dicarbäthoxymethyl-hydrazin 36*

588 mg (2 mM) 28a* werden in 2o ml abs.Py gelöst, bei -1o° mit o.3o2 ml (2.1 mM) s-Phthaloylchlorid versetzt und 1 Tag bei ZT. stehengelassen. Nach dem Entfernen des Py iV. wird in Bz aufgenommen, mit 1o% Hydrogencarbonatlösung und H_2O gewaschen, iV. eingeengt und aus EtOH umkristallisiert (33o mg, 49%). Längliche Prismen, Smp.1o2-3° .

IR: (CH_2Cl_2) CH_2,CH_3 29oo-3ooo, COO 1724, CON 165o, ar. 16oo,

NMR: ($CDCl_3$) ar. 5oo,46o, NCH_2 288, CCH_2 256 J=7, CH_3 7o J=7 .

		C	H	N
$C_{16}H_{18}N_2O_6$	ber.	57.48	5.43	8.38
(334)	gef.	57.77	5.72	8.13

Dibenzoyl-hydrazoessigsäure-diäthylester 35*

Man lässt 1 mM 28* in abs.Py mit 3 mM Benzoylchlorid bei ZT. reagieren, saugt nach 14 h vom Py·HCl ab, engt das Filtrat iV. ein, nimmt es in EE auf und wäscht je 2 x mit gleichem Volumen 2n HCl, 1o% Hydrogencarbonat und H_2O. Man trocknet mit Na_2SO_4, entfernt den EE iV. und nimmt den öligen R in wenig Aether auf, worauf beim Kühlen 35* auskristallisiert. Zweimaliges Umkristallisieren aus H_2O/EtOH 3:4 gibt Nadeln, Smp. 98.5-9°.

DC: f/o.85 (UV ++ , Tol. (+))

IR: (KBr-Pille) CH_2,CH_3 292o-3ooo, COO 173o, CON 1658

NMR:($CDCl_3$) ar. um 45o, CH_2 252 breit, CH_3 75 breit

		C	H	N
$C_{22}H_{24}N_2O_6$	ber.	64.o6	5.87	6.79
(412)	gef.	64.24	6.o3	6.83

Carbobenzoxy-hydrazoessigsäure 37*

Man neutralisiert mit Eiskühlung und unter N_2 1.48 g (1o mM) HES in 5 ml H_2O mit NaOH, fügt in je drei Portionen 1.6o5 ml (11 mM) Chlorameisensäurebenzylester und 3 ml (12 mM) 4n NaOH zu, schüttelt in einem verschlossenen Gefäss während 12 h und klärt die trübe, schwach alkalische Lösung durch Ausschütteln mit 3 x 5 ml Aether. Bei starkem Ansäuern mit k.HCl fällt 37* aus und wird aus H_2O oder $CHCl_3$ umkristallisiert. Die Kristalle werden an der Luft bei ZT. getrocknet (Smp. 67-7o°, 21 g, 7o%), da sie im Hochvakuum zu einer stark hygroskopischen Masse zerfliessen.

DC: i/o.25 (Ninh. (-) weiss, Tol. + , Ind. +)

pK_1' = 3.3 pK_2' = 4.4 (pH im Halbtitrationspunkt)

		C	H	N
$C_{12}H_{14}N_2O_6 \cdot H_2O$ (301)	ber.	48.00	5.37	9.33
	gef.	48.13	5.40	9.13

Azidoacetyl-hydrazoessigsäure 38*

Man suspendiert 740 mg (5 mM) HES unter N_2 in 2.5 ml H_2O, löst sie mit 1.0 g (10 mM) $KHCO_3$, tropft bei 0° unter Rühren 655 mg (5.5 mM) Azidoacetylchlorid (97) zu,versetzt in mehreren Portionen mit 550 mg (5.5 mM) $KHCO_3$, rührt weitere 30 min, klärt die Lösung durch Ausschütteln mit wenig Aether und engt iV. bei 40° bis zur beginnenden Kristallisation ein. Man säuert mit k.HCl auf Kongorot an, extrahiert mit 5 x 250 ml Aether, trocknet die Extrakte und engt sie ein, wäscht das Rohprodukt mit Petoläther und kristallisiert aus Aceton/Heptan 2:1 oder Methyl-äthyl-keton um (690 mg, 60%) . Smp. 135-7°, Umwandlung ab 130°. Aequivalentgewicht (titrimetrisch) : 114.1 (ber. 115.5).

pK_1' = 3.1 pK_2' = 4.1 (pH im Halbtitrationspunkt)

DC: h/0.41 (Tol. +, Ind. +)

IR: (KBr-Pille) NH 3290 scharf .

		C	H	N
$C_6H_9N_5O_5$ (231)	ber.	31.17	3.92	30.30
	gef.	31.40	4.16	30.30

N-Carbobenzoxy-N'-acetyl-hydrazoessigsäure 40*

100 mg (0.33 mM) 37* löst man in 0.5 ml abs. Py und lässt 12 h mit 0.1 ml (ca 1 mM) Acetanhydrid reagieren. Nach dem entfernen der flüchtigen Anteile am HV bleibt ein gelbliches, nicht kristallisierbares Harz zurück, das direkt der Hydrogenolyse unterworfen wird (s.41*).

DC: i/o.25 (Tol. (+), Ind. +)
IR: (KBr-Pille) NH bei ca 33oo fehlt .

Monoacetyl-hydrazoessigsäure 41*

Man löst das Rohprodukt 4o* in 1 ml Eisessig und hydriert während 5 h bei 2o°/76o Torr mit lo mg lo% Pd-Kohle unter Durchblasen von H_2. Nach Filtrieren und Einengen iV. erhält man 5o mg (8o%) eines farblosen, öligen, chrom. praktisch reinen Rohproduktes, das nicht kristalliert.
DC: h/o.45 (Tol. ++, Ind. +)

Diformyl-hydrazoessigsäure

Man erhitzt 148 mg (1 mM) HES in ca 3 ml abs. HCOOH während 3o min auf 9o °, engt iV. zur Trockne ein, gibt wenig H_2O zu und lässt 115 mg (77%) Rohprodukt auskristallisieren. Aus H_2O Smp. 178-8o°. Aequivalentgewicht (titrimetrisch) : loo.o (ber. lo2)
DC: h/o.32 (Ind. + , Tol. (+))

		C	H	N
$C_6H_8N_2O_6$	ber.	35.3o	3.95	13.72
(2o4)	gef.	35.33	4.14	13.85

Carbobenzoxyglycyl-hydrazoessigsäure-kobaltsalz 39a*

Man bereitet eine Lösung von lo mM Carbobenzoxy-glycyl-chlorid in Aether, indem man 2.3o g PCl_5 (11 mM) in 3o ml Aether auf 2.o4 g Carbobenzoxy-glycin (lo mM) bei -2o bis o° einwirken lässt (4o min) und das überschüssige PCl_5 abfiltriert (nach (lo2)) .
74o mg HES (5 mM) werden in lo ml N_2-gesättigtem Wasser suspendiert und unter Rühren bei o° mit 1 g $KHCO_3$ (lo mM) gelöst. Man gibt während 3o min in lo Portionen 5.5 g $KHCO_3$ (55 mM) zu und tropft die ätherische Carbobenzoxy-glycin-chlorid-Lösung zu, unter gleichzeitigem Durchblasen von Stickstoff. Nach weiteren 2o min Rühren ohne

Kühlung wird von einem schmierigen N. abfiltriert und mit wenig Aether bis zur klaren Lösung ausgeschüttelt. Diese wird bei 40° iV. eingeengt, bis die ersten Kristalle erscheinen (KCl, K_2HPO_4) und mit einer gesättigt wässrigen $CoCl_2$-Lösung versetzt (1.8 g $CoCl_2 \cdot 6H_2O$, 7.5 mM) .Der entstehende N. wird abfiltriert, mit wenig warmem EtOH und H_2O gewaschen und an der Luft getrocknet (1.5 g, 64%) . Das rosa-violette Komplexsalz ist chrom. rein und enthält 4 Moleküle Kristallwasser.

DC: e/o.43 i/o.35 (Tol. ++, Ind. +)

		C	H	N
$C_{14}H_{15}N_3O_7Co+4H_2O$	ber.	35.9o	4.95	8.97
(468)	gef.	35.76	4.91	8.94

N-Acetyl-N'-carbobenzoxyglycyl-hydrazoessigsäure 43*

Man löst unter Erwärmen 468 mg (1 mM) 39a* in 1o ml Eisessig/Py 1:1 , fügt 1.2 ml (ca 12 mM) Acetanhydrid zu, schüttelt bei ZT. während 14 h, filtriert, setzt o.5 ml H_2O zur Zerlegung des überschüssigen Anhydrids zu, dampft bei 5o° iV. zur Trockne ein, löst den glasigen Rückstand in wenig H_2O, filtriert und trocknet im Exsikkator über k.H_2SO_4 und KOH. Das blauviolette Kobaltsalz 43a* nimmt an der Luft 3 Kristallwasser pro Molekül auf.

		C	H	N
$C_{16}H_{17}N_3O_8Co+3H_2O$	ber.	39.oo	4.68	8.53
(492)	gef.	38.81	4.85	8.24

Man löst es in wenig H_2O, säuert mit kH_2SO_4 an, extrahiert mit 3 x 5o ml Aether, trocknet die Extrakte und engt sie iV. ein. Zäher, hygroskopischer Teig (35o mg,9o%) .

DC: e/o.47 i/o.28 (Tol.(+) , Ind. +)

N-Azidoacetyl-N'-acetyl-hydrazoessigsäure 44*

Man löst 116 mg (o.5 mM) 38* in o.5 ml abs.Py, gibt bei -1o° o.o5 ml (o.5 mM) Acetanhydrid zu, lässt 12 h bei -12° stehen und entfernt Py und CH_3COOH am Hochvakuum. Der hygroskopische Rückstand lässt sich nicht kristallisieren. Löslich in H_2O, MeOH,EtOH,etc. unlöslich in CCl_4 $CHCl_3$,Aethern etc.

IR: (KBr-Pille) Kein NH mehr .

DC: h/o.41 (Tol. - , Ind. +)

Glycyl-hydrazoessigsäure 45*

a) Man löst 1oo mg 38* (o.43 mM) in 1 ml MeOH, versetzt mit o.5 ml 1 n HCl (o.5 mM) und 15 mg 1o% Pd-Kohle, hydriert während 3 h bei ZT., filtriert, verdampft iV. zur Trockne, gibt wenig H_2O zu, engt erneut ein und wäscht den Rückstand mit warmem THF. Stark hygroskopisches weisses Pulver von 45*·HCl,DC: prakt. rein (4o mg, 39%) .

b) Man suspendiert 1.o g 39a* (2.1 mM) in wenig H_2O, versetzt mit 2.5 ml 2n H_2SO_4 (5 mVal), extrahiert mit 3 x 2oo ml Aether, trocknet und dampft die Extrakte iV. ein und hydriert das chrom. prakt. reine, nicht kristalline Z-gly-HES in 2o ml AcOH mit 7o mg 1o% Pd-Kohle während 4 h . Man filtriert, engt ein und kristallisiert aus H_2O/EtOH 9:1 um. Smp. 156-8°(13o mg, 3o%) , hygroskopisch .

DC: h/o.3o i/o.o9 (Ninh. + ,Tol. ++,Ind.(+))

N-Acetyl-N'-glycyl-hydrazoessigsäure 46*

a) In 3ml Eisessig gelöstes 43* (7o mg, o.16 mM) wird mit 1o mg Pd-C während 4 h hydriert. Man filtriert, dampft zur Trockne ein, wäscht mit warmem abs. THF, nimmt den R. in wenig H_2O auf, filtriert durch Cellite und vrdampft iV. zur Trockne. Glasiges Produkt 138-4o°(Zers.), 3o mg, 66% .

b) 1 mM 44* wird in MeOH in Gegenwart von 1.2 mM 1n HCl mit Pd-C zu 46*·HCl hydriert.

c) In 3o% HBr in Eisessig wird die Carbobenzoxy-Gruppe ebenfalls abgespalten. Aus 43a* entsteht bei ZT. das stark hygroskopische Kobaltsalz-hydrobromid des 46*.

Alle drei Produkte sind chromatographisch identisch:
DC: e/o.o8 h/o.33 i/o.13 (Ninh.+, Ind. +,Tol.(-))

Acetylglycyl-hydrazoessigsäure 54*

a) Man schüttelt 1o3 mg (o.5 mM) 45* mit o.o5 ml (ca o.5 mM) Acetanhydrid in 5 ml Py während 18 h . Nach mehrmaligem Eindampfen mit H_2O und trocknen am HV : Glasige, nicht kristallierbare Masse (8o mg , 65%) .

b) Durch Umlagerung von 46* (s. nächster Abschnitt)
DC: h/o.37 i/o.2o (Ninh. -, Tol. +, Ind. +)

3. VERSUCHE ZUR UMLAGERUNG

3.1. In wässriger Lösung

Nach 14 h bei 4o° dünnschichtchromatographisch praktisch keine Veränderung in :
o.1 n HCl, AcOH/H_2O, H_2O, Hydrogencarbonat/H_2O, Soda/H_2O, o.1 n NaOH .
Auch bei 6o° in H_2O nach 2 h keine Veränderung.

3.2. In Dimethyl-sulfoxyd

Man löst eine Probe von N-Acetyl-N'-glycyl-hydrazoessigsäure 46* in DMS (puriss. Fluka) und hält das Gefäss im thermostatisierten Oelbad auf konstanter Temperatur (bei 4o° lösen sich ca lo mg 46* in 1 ml DMS). Zur Dünnschichtchromatographie wird das DMS bei gleicher Temperatur am HV abdestilliert, zur Titration wird ein aliquoter Teil (zB. o.5 ml) der Lösung mit 8ml H_2O verdünnt.

Resultate:
Nach 3o min bei 6o° : ca 1/3 umgelagert
" 4 h " : Spuren Ausgansmat.
" lo h " : kein " mehr
" lo h bei 4o° : Spuren Ausgangsmat.

Das Hauptprodukt (HP) der Umlagerung ist dünnschichtchromatographisch identisch mit 54*, die Bildung eines Nebenproduktes (NP) von ca 5-lo% tritt bei 6o° stärker in Erscheinung als bei 4o° .

DC:		h/o.37	i/o.2o	
	HP			(Ninh.-,Tol.+,Ind.+)
	NP	o.52	o.36	(Ninh.-,Tol.+,Ind.+)
	DMS	o.6o	o.58	(Tol.++)

4. VERSCHIEDENES

4.1. Oxidation der HES mit NaOBr

Man löst 37 mg (o.25 mM) HES in 5 ml 2n H_2SO_4, gibt 1 Tr. Methylrotlösung als Indikator zu, titriert mit einer gegen Hydrazinsulfat eingestellten o.5 n NaOBr-Lösung (vgl. (6o,61)) und fängt das entstehende Gas auf. NaOBr-Verbrauch (Mittel aus 3 Versuchen) : 1.o4 mM (ber. 1.oo). Gasvolumen : 16.4 ml (korrigiert nach (96), ber. 16.8 ml). Absorption des CO_2 in $Ba(OH)_2$-Lösung gibt 91 mg $BaCO_3$ (ber. 98.5 mg) .

4.2. Pharmakologische Prüfung der HES

Der Bericht über das unter der Leitung von Prof. H.J.Bein in der CIBA AG Basel freundlicherweise pharmakologisch geprüfte Glycinamidsalz der Hydrazoessigsäure lautet :

'Das Präparat erwies sich bei intravenöser Gabe am Kaninchen als wenig giftig. Dosen von loo und 3oo mg/kg i.v. verursachten lediglich Ataxie. An der Katze in Dial-Urethannarkose bedingte das Präparat in Dosen von mehr als 3o mg/kg i.v. flüchtige Blutdrucksteigerungen mit geringer Abschwächung des depressorischen Acetylcholineffekts. Da diese Wirkung jedoch mit steigenden Dosen nicht an Intensität zunahm, kommt ihr keine praktische Bedeutung zu. Bis zu einer Dosis von loo mg/kg i.v. wurde die Herzfrequenz, das Atemvolumen und der pressorische Adrenalineffekt nicht verändert. Eine Dosis von loo mg/kg p.o. wirkte an der Ratte nicht diuretisch und hatte keine Senkung des Blutcholesterins zur Folge. Eine i.p. Applikation von 3oo mg/kg zeigte keine Hemmwirkung gegen Crocker-Sa 18o an der Maus oder Walker-Ca an der Ratte.

Auch eine antileukämische Wirkung an der Maus fehlte bei wiederholter i.p. Gabe von 7o mg/kg .

Das Präparat zeigte somit in summa keine interessante Wirkung. '

Zusammenfassung

Die bisher nicht beschriebene Hydrazoessigsäure (HES)

$$HOOC\text{-}CH_2NH\text{-}NH\text{-}CH_2COOH$$

wurde durch Kondensation von Glyoxylsäure mit Hydrazinoessigester und anschliessender Reduktion des gebildeten Hydrazons synthetisiert und auf ihr Verhalten in einfachen chemischen Reaktionen untersucht.

Zur Bestimmung ihrer ersten beiden scheinbaren Dissoziationskonstanten wurde ein auf beliebige Säuren mit zwei überlappenden Puffergebieten anwendbares Computerprogramm ausgearbeitet. Sie bildet in wässriger Lösung mit Ionen von Erdalkali- und Übergangsmetallen Komplexe mit Stabilitätskonstanten zwischen 10 und 10^6.

Die bei milder Oxidation (zB.Luft) von Hydrazoessigester und Hydrazoessigsäure entstehenden Azokörper sind nicht stabil : Der Azoessigester isomerisiert zum korrespondierenden Hydrazon, die Azoessigsäure decarboxyliert.

Die Hydrazogruppe der HES ist sowohl mono- und di-, als auch amino-acylierbar. Da gezeigt werden konnte, dass die N-Acetyl-N'-glycyl-hydrazoessigsäure unter geeigneten Bedingungen in die isomere Acetylglycyl-hydrazoessigsäure umlagert, muss die HES als potentieller Akzeptor in der Aminodiacylhydrazin-Umlagerung angesprochen werden.

Literaturverzeichnis

(Abkürzungen nach Helvetica Chimica Acta Vol. 48, Fasc. 5, Seite 1221, 1965)

1 M.Brenner, W.Hofer, Helv. 44, 1794 (1961)

2 W.Hofer, Helv., im Druck (1967)

3 W.Hofer, M.Brenner, Helv. 47, 1625 (1964)

4 L.F.Fieser, M.Fieser, Lehrbuch der Organischen Chemie, Verlag Chemie/Weinheim 1956, 511

5 J.Gante, Ber.deutsch.chem.Ges. 98, 54o (1965)

6 H.Niedrich et al, 'Oxitocin, Vasopressin and their Structural Analogues', Pergamon Press 1964, 173

7 L.F.Fieser (4) 351

8 R.B.Heslop, P.L.Robinson, Inorg. Chemistry, Elsevier London 1963, 194

9 E.S.Gould, Mechanismus und Struktur in der Organischen Chemie,Verlag Chemie/Weinheim 1964, 248

1o N.Bjerrum, Z.physikal.Chem. 1o6, 219 (1923)

11 E.S.Gould, (9) 248

12 M.Mugno, M.Bornengo, Gazz.chim.ital. 86,451 (1956)

13 J.Thiele, K.Heuser, Liebigs Ann.Chem. 29o, 21 (1896)

14 J.Thiele, J.Bailey, ib. 3o3, 75 (1898)

15 H.J.Backer, H.Mulder, Rec.Trav.chim.Pays-Bas 53, 1125 (1934)

16 A.Strecker, Liebigs Ann.Chem. 75, 27 (185o)

17 F.Raschig, W.Prahl, ib. 448, 293 (1926)

18 L.F.Fieser (4) 22o

19 H.A.Blatt, Organic Syntheses, Wiley, New York 1943,Coll.Vol. II, 2o9

2o H.Klages, J.prakt.Chem. 65, 19o (19o2)

21 A.Benrath, ib. 1o7, 219 (1924)

22 E.S.Gould (9) 3o7

23 Th.Curtius, L.Hussong, J.prakt Chem. 83, 255 (1911)

24 Th.Curtius (23) 271

26 A.Darapsky, Ber.deutsch.chem.Ges. 45, 166o (1912)

27 A.Darapsky, ib. 45, 2623 (1912)

28 J.R.Bailey, W.T.Read, J.Amer.chem.Soc. 36, 1756 (1914)

29 W.Knobloch, H.Niedrich, J.prakt.Chem. 17, 273 (1963)

3o A.Ebnöter et al, Helv. 42, 533 (1959)

31 R.M.Tichane, W.E.Bennet, J.Amer.chem.Soc. 79, 1295 (1957)

32 F.Arndt, Angew.Chem. 61, 397 (1949)

33 C.A.Grob, B.Fischer, Helv. 38, 1794 (1955)

34 W.Hofer, Diss. Basel,19 ff (1962)

35 J.P.Greenstein, M.Winitz, Chemistry of the Amino Acids, J.Wiley & Sons 1961, Vol.II, 1312

36 J.P.Greenstein (35) Vol.I, 569

37 S.Fallab, Vorlesung Strukturchemie III (1962)

38 E.Fischer, A.Speier, Ber.deutsch.chem.Ges. 28, 3252 (1895)

39 M.Brenner, W.Huber, Helv. 36, 1113 (1953)

4o E.Katchalsky, M.Sela, Advances in Protein Chemistry, 13, 243 (1958)

41 M.Brenner,W.Hofer, Helv. 44, 1799 (1961)

42 T.Bärlocher, unveröffentlicht

43 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, G.Thieme-Verlag, Stuttgart, 1o/3 467

44 J.Bjerrum et al, Stability Constants of Metal-Ion-Complexes, The Chem. Society, London 1957, 92 ff

45 zB.: P.A.Di Giorgio, M.Safford, Chem.Abstr. 47/1 2539^{h} (1953)

46 M.Scheer, Diss. Basel (1965)

47 R.Ohme, E.Schmitz, Angew.Chem. 77/9, 429 (1965)

48 R.E.Kirk, D.F.Othmer, Encyclopedia of chem. Technology 7, 582

49 J.Thiele, Liebigs Ann.Chem. 376, 267 (191o)

5o L.F.Fieser (4) 239

51 J.Thiele (13) 38

52 J.Hine, Reaktivität und Mechanismus in der Organischen Cemie, G.Thieme, Stuttgart 196o, 277 ff

53 J.Hine (52) 221

54 E.Fischer, Ber.deutsch.chem.Ges. 29, 797 (1896)

55 H.L.Lochte et al, J.Amer.chem.Soc. 44,2556 (1922)

56 B.V.Ioffe et al, Chem.Abstr. 65, 3733[b] (1966)

57 R.E.Kirk (48) 8, 83

58 R.O'Connor, J.org.Chemistry 26, 4375 (1961)

59 A.J.Bellamy, R.D.Guthrie, Chemistry and Industry 1964, 1575

6o M.Brenner, W.Hofer, Helv. 44, 1794 (1961)

61 M.E.Kahane, O.Sackur, Ann.pharm.franç.11, 175 (1953)

62 W.Knobloch, H.Niedrich, J.prakt.Chem. 4/17 275 (1962)

63 J.P.Greenstein (35) 1o27

64 do. 1o16

65 do. 97o

66 do. 1189

67 do. 1243

68 M.O.Forster, H.E.Fierz, J.chem.Soc. 93, 1864 (19o8)

69 A.Bertho, J.Mayer, Liebigs Ann.Chem. 498, 5o (1932)

7o W.Hofer (34) 1o2

71 A.S.Smith, B.B.Brown, J.Amer.chem.Soc. 73, 2438 (1951)

72 L.Horner, A.Gross, Liebigs Ann.Chem. 591, 117 (1955)

73 Houben-Weyl (43) 11/2, 354

74 B.Stollé, A.Benrath, J.prakt.Cem. 7o, 269 (19o4)

75 A.I.Vogel, Practical Organic Chemistry, Longmans London 1961, 163 ff

76 E.T.Cohn, J.T.Edsall, Reinhold, New York 1943, Proteins, Amino Acids and Peptides, 111 ff

77 M.Brenner, Analytische Methoden, VBC-Verlag, Basel 1967, 95 ff

78 C.L.A.Schmidt, The Chemistry of Amino Acids and Proteins, Thomas, Springfield, Ill. 1945, 6o4 ff

79 G.Schwarzenbach, H.Ackermann, Helv. 3o, 1798 (1947)

8o H.L.Schläfer, Komplexbildung in Lösung, Springer, Berlin 1961, 169 ff

81 Für viele wertvolle Hinweise zum Kapitel 3. danke ich den Herren Dr.Th.Kaden, T.Portmann, R.Griesser vom Institut für anorganische Chemie Basel recht herzlich.

82 Zur Ausarbeitung des in diesem Abschnitt beschriebenen Programms genügten die Grundlagen des Programmierens, wie sie in einem einwöchigen Fortran-Kurs von Herrn Grasshofer von der Firma IBM Basel für die Fachschaft der Physikstudierenden der Uni Basel vermittelt wurden. Ihm sei an dieser Stelle für seine über den Rahmen des Kurses hinausgehende Hilfe herzlich gedankt, wie auch der Firma IBM AG Basel, welche die Benutzung ihres IBM-Computers /36o gestattete.

83 A.I.Vogel (75) 163

84 E.Stahl, Dünnschicht-Chromatographie, Springer-Verlag, Berlin 1962, 4o3 ff

85 W.Hofer (34) 91

86 E. Stahl (84) 5o1

87 G.Schwarzenbach, Helv. 19, 178 (1936)

88 do. ib. 3o, 1798 (1947)

89 F.E.Condon, J.Amer.chem.Soc. 87, 4491 (1965)

9o A.D.Zuberbühler, Diss. Basel,31 ff (1965)

91 S.Chaberek, A.E.Martell, J.Amer.chem.Soc. 74, 6228 (1952)

92 J.Meyenhofer, Chimia 16/12 385 (1962)

93 H.Zahn, Vortrag 'Makromolekulares Kolloquium' Freiburg i.B., März 1967

94 R.B.Merrifield, J.org.Chemistry 29, 31oo (1964)

do. Science 15o, 178 (1965)

do. Endeavour 24, 3 (1965)

R.B.Merrifield, J.M.Stewart, Nature 2o7, 522 (1965)

95 P.M.Hardy et al, Tetrahedron 19, 95 (1963)

96 Handbook of Chemistry and Physics,Chemical Rubber Publishin CO, Cleveland USA 1958, 4th Ed. 17o6

97 M.O.Forster, H.E.Fierz, J.chem.Soc. 191o, 1o61

98 C.A.Grob, P.W.Schiess, Angew.Chem. 79, 1 (1967)

99 C.A.Grob, Vorlesung 'Reaktionsmechanismen' 1967

1oo O.Gerle, Diss. Basel 1966

1o1 P.Zeller et al, Experientia 19, 129 (1963) , sowie die drei darauf folgenden Artikel .

K.Berneis et al, Helv. 46, 2157 (1963)

H.Aebi et al, Helv. 48, 138o (1965)

A.Carmi et al, J.org.Chemistry 25, 44 (196o)

1o2 P.Karrer, H.Heynemann, Helv. 31, 398 (1948)

1o3 Th.Curtius, L.Hussong, J.prakt.Chem. 83, 249 (1911)

1o4 L.F.Fieser (4) 247

1o5 E.S.Gould (9) 242

1o6 Houben-Weyl (43) 11/2, 3o9

1o7 W.Traube, Ber.deutsch.chem.Ges. 29, 2729 (1896)

1o8 A.Darapsky, ib. 45, 2623 (1912)

1o9 E.Stahl (84) 5o9

11o E.Fischer, Ber. 17, 577 (1884)

111 C.A.Grob, Synthetische Methoden der organischen Chemie, Verlag VBC, Basel 1959, 8

112 R.L.Shriner et al, The Systematic Identification of organic Compounds, Wiley, New York 1956, 122

113 E.J.Cohn (76) 84

114 P.Frauenfelder, P.Huber, Einführung in die Physik Band I, Reinhardt-Verlag, Basel 1951, 39

115 H.Niedrich, Privatmitteilung an Prof.M.Brenner (1964)

116 G.Tscheulin, Diss. Basel 1967

CURRICULUM VITAE

Als Sohn des Ernst Gisin, Bankverwalter, von Zeglingen BL und der Lina, geb. Schmassmann wurde ich, Balthasar Friedrich Gisin, am 16. Januar 1940 in Birsfelden geboren.

Ich besuchte die Schulen von Birsfelden und das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium in Basel, wo ich 1960 die Maturitätsprüfung Typus C bestand .

Im Sommersemester 1960 immatrikulierte ich mich an der Universität Basel und legte die folgenden Prüfungen ab :

1961	1.Vordiplom (Zoololgie,Mathematik)
1963	2.Vordiplom (anorg.Chemie,Physik)
Nov.1964	Diplom (anorg.und org. Chemie)

Die vorliegende Arbeit begann ich unter der Leitung von Prof.Dr.M.Brenner im Dezember 1964 .

Im Verlaufe des Studiums besuchte ich Vorlesungen und Praktika der folgenden Dozenten :
P.Bearth,M.Brenner,M.Bucher,P.Buchner,H.Erlenmeyer, S.Fallab, C.A.Grob,P.Huber,A.Portmann,W.Kuhn,T.Reichstein,Ch.Tamm,M.Thürkauf,R.Wenk,R.Wizinger .

Dem 'Stipendienfonds zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie' möchte ich an dieser Stelle für die während zwei Jahren gewährte wertvolle Hilfe herzlich danken.